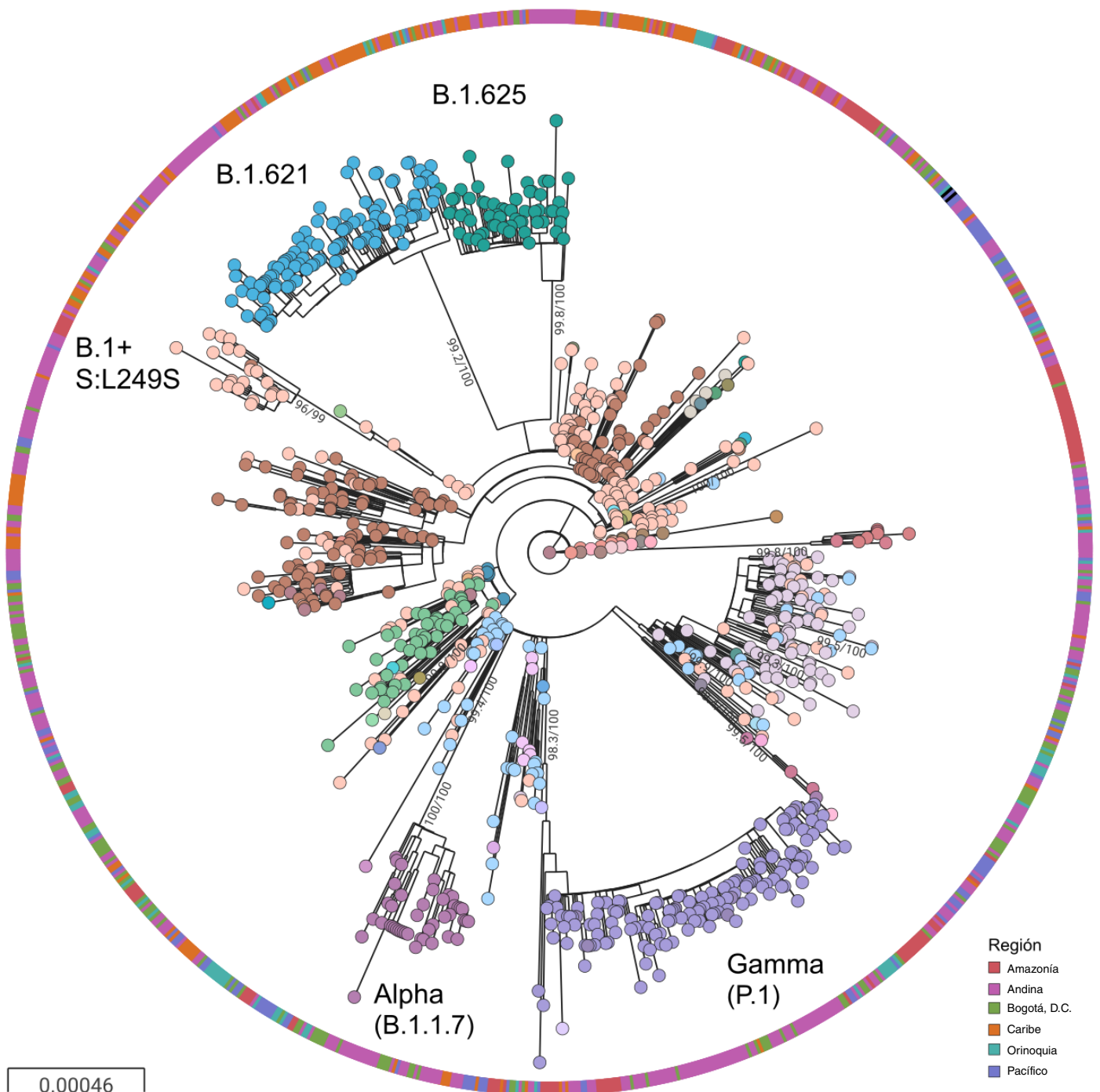


Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 41, No. 2 - Junio de 2021, Bogotá, D.C., Colombia, S.A.



Portada: Programa Nacional de Caracterización Genómica de SARS-CoV-2. Filogenia de SARS-CoV-2 en Colombia. El anillo externo indica la región geográfica de origen de los genomas. En el árbol se representan las variantes de interés y las de preocupación que circulan en Colombia: P.1 (Gamma), B.1.1.7 (Alfa) y B.1.621. Set de 1.083 secuencias obtenidas de GISAID (<https://www.gisaid.org>). Reconstrucción filogenética evaluada usando IQ-TREE mediante máxima verosimilitud, con el modelo de sustitución de nucleótidos GTR+F+I+G4, 1.000 réplicas de SH-aLRT y 1.000 réplicas de *ultrafast bootstrap* (UB). El número en las ramas indica el soporte de agrupación, donde UB>0,95 indica buena confianza en la agrupación del clado. La escala del árbol indica la divergencia entre muestras por medio del número de sustituciones de nucleótidos por posición en sus secuencias genómicas.

Imagen obtenida a partir de la filogenia con las herramientas de Microreact (<https://microreact.org>).
Elaborada el 20 de mayo de 2021.

Katherine Laiton-Donato, Carlos Franco-Muñoz, Diego A. Álvarez-Díaz, Héctor Alejandro Ruiz-Moreno, Jhonnatan Reales-González, Diego Andrés Prada, Sheryll Corchuelo, María T. Herrera-Sepúlveda, Julián Naizaque, Gerardo Santamaría, Jorge Rivera, Paola Rojas, Magdalena Wiesner, Martha Lucía Ospina-Martínez, Marcela Mercado-Reyes, Grupo de Genómica de Microorganismos Emergentes, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 41, No. 2 - Bogotá, D.C., Colombia - Junio de 2021

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

JULIÁN ALFREDO FERNÁNDEZ-NIÑO
Universidad del Norte
Barranquilla, Colombia

JOSÉ MORENO-MONTOYA
Fundación Santa Fe de Bogotá
Bogotá, D.C., Colombia

LEONARD MUNSTERMANN
Yale University School of Medicine
New Haven, CT, Estados Unidos

ERIKA SANTAMARÍA
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, D.C., Colombia

OMAR SEGURA
Federación Médica Colombiana
Bogotá, D.C., Colombia

ORLANDO TORRES-FERNÁNDEZ
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, D.C., Colombia

MAGDALENA WIESNER
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 Arkansas
Little Rock, AK, Estados Unidos

ALBERTO CONCHA-EASTMAN
Guatapé, Colombia

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

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

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

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

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

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

JORGE HERNANDO DONADO
Universidad Pontificia Bolivariana
Medellín, Colombia

CARLOS ANDRÉS FANDIÑO
Universidad del Valle
Cali, Colombia

JOSÉ FIGUEROA
World Health Organization
Ginebra, Suiza

LUIS FERNANDO GARCÍA
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

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

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

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

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

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

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

ERNESTO JARAMILLO
Organización Mundial de la Salud
Ginebra, Suiza

MARCELO LABRUNA
Universidade de São Paulo
São Paulo, Brasil

JAIRO LIZARAZO
Hospital Universitario Erasmo Meoz
Cúcuta, Colombia

JUAN GUILLERMO McEWEN
Corporación para Investigaciones
Biológicas
Medellín, Colombia

ROBERTO MENDOZA
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada

RICARDO NEGRONI
Hospital de Infecciosas
Francisco Javier Muñiz
Buenos Aires, Argentina

MARÍA TERESA OCHOA
University of California Los Ángeles
Los Ángeles, CA, Estados Unidos

JUAN P. OLANO
University of Texas Medical Branch
Galveston, TX, Estados Unidos

BLANCA RESTREPO
University of Texas
Brownsville, TX, Estados Unidos

GERZAIN 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

En las entrañas del SARS-CoV-2: liderazgo científico del Instituto Nacional de Salud <i>Luis Alberto Gómez-Grosso, Marcela Mercado, Martha Lucía Ospina</i>	195
--	-----

Presentación de caso

Epidermólisis ampollosa con atresia pilórica: reporte de dos casos en hermanos consecutivos <i>Katherine Márquez, Diego Andrés Rodríguez, Luis Alfonso Pérez, Mauricio Duarte, Luis Augusto Zárate</i>	201
Leptospirosis y rickettsiosis, reto diagnóstico para el síndrome febril en zonas endémicas <i>René Ramírez-García, Juan Carlos Quintero, Aixa Paola Rosado, Margarita Arboleda, Víctor Alejandro González, Piedad Agudelo-Flórez</i>	208
Complicaciones de la otitis media con parálisis del sexto par craneal contralateral en pediatría <i>Luz Miriam Leiva, Hamilton Delgado, Leidy Viviana Holguín, Christian Rojas</i>	218
Vasoconstricción cerebral fatal, presentación inusual de una enfermedad inusual <i>Hernán Bayona, María Camila Valencia, Angélica Peña, Natalia Ramírez, Carlos Martínez</i>	225
Pigmentación exógena por nitrato de plata: aspectos dermatológicos y toxicológicos, a propósito de un caso <i>Ángela Londoño, Camila Pérez, Rodrigo Restrepo, Nathalie Morales, Miguel Martínez, Daniela Morales</i>	234
Hombre de 18 años con síndrome verrugoso tropical: ¿leishmaniasis o esporotricosis? <i>Paola Macías, Juliana Ordóñez, Claudia M. Arenas, Gerzaín Rodríguez</i>	240

Artículo original

Seroprevalencia de arbovirus en Ecuador: implicaciones para mejorar su vigilancia <i>Ernesto Gutiérrez-Vera, Leandro Patiño, Martha Castillo-Segovia, Víctor Mora-Valencia, Julio Montesdeoca-Agurto, Mary Regato-Arrata</i>	247
Seroprevalencia de <i>Brucella canis</i> en perros de un refugio para animales de compañía en Bogotá, Colombia <i>Astrid-Jullieeth Laverde, Daniela Restrepo-Botero, Diego Hernández-Pulido, José Luis Rodríguez-Bautista, Isabel-Sofía Sandoval</i>	260
Desigualdades en el control odontológico prenatal en Colombia, un análisis a partir del IV Estudio Nacional de Salud Bucal, 2013-2014 <i>Lorena Alexandra Maldonado-Maldonado, Sandra Patricia Misnaza-Castrillón, Carlos Andrés Castañeda-Orjuela</i>	271
Importancia de la determinación de variantes en el número de copias en neonatos con aneuploidías autosómicas <i>Hugo Abarca, Milana Trubnykova, Félix Chavesta, Marco Ordóñez, Evelina Rondón</i>	282
Complicaciones hospitalarias en una unidad geriátrica de agudos <i>David José Coca, Sandra Milena Castelblanco, Diego Andrés Chavarro-Carvajal, Luis Carlos Venegas-Sanabria</i>	293
Grupos de riesgo citogenético de leucemia mieloide aguda pediátrica a partir del análisis de supervivencia en un hospital de referencia para cáncer en Perú <i>Yésica Llimpe</i>	302
Aspectos biomédicos y epidemiológicos del accidente ofídico en el departamento del Cauca, Colombia, 2009-2018 <i>María José Sevilla-Sánchez, Santiago Ayerbe-González, Eliana Bolaños-Bolaños</i>	314
Genotipos del serotipo 3 de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en aislamientos invasivos en Colombia <i>Zonia Katerin Alarcón, Carolina Duarte, Olga Sanabria, Jaime Moreno</i>	338

Comunicación breve

Infestación de <i>Ixodes tropicalis</i> (Acari: Ixodidae) en un humano y detección molecular de <i>Rickettsia bellii</i> , Colombia <i>Juan C. Quintero, María L. Félix, José M. Venzal, Santiago Nava</i>	347
---	-----

Revisión de tema

Reconociendo el virus del chikunguña <i>Eliana Patricia Calvo, Edwin Darío Archila, Lady López, Jaime Eduardo Castellanos</i>	353
--	-----

Cartas al editor.....	374
-----------------------	-----

Contents

Editorial

- In the grip of SARS-CoV-2: The scientific leadership of the Colombian *Instituto Nacional de Salud*
Luis Alberto Gómez-Grosso, Marcela Mercado, Martha Lucía Ospina..... 195

Case presentation

- Epidermolysis bullosa with pyloric atresia: Report of two cases in consecutive siblings
Katherine Márquez, Diego Andrés Rodríguez, Luis Alfonso Pérez, Mauricio Duarte, Luis Augusto Zárate..... 201
- Leptospirosis and rickettsiosis, a diagnostic challenge for febrile syndrome in endemic areas
René Ramírez-García, Juan Carlos Quintero, Aixa Paola Rosado, Margarita Arboleda, Víctor Alejandro González, Piedad Agudelo-Flórez..... 208
- Cranial complications of otitis media with paralysis of the contralateral sixth cranial pair in pediatrics
Luz Miriam Leiva, Hamilton Delgado, Leidy Viviana Holguín, Christian Rojas..... 218
- Fatal reversible cerebral vasoconstriction syndrome: An unusual presentation of a rare disease
Hernán Bayona, María Camila Valencia, Angélica Peña, Natalia Ramírez, Carlos Martínez..... 225
- Exogenous pigmentation by silver nitrate: Dermatological and toxicological aspects, case report
Ángela Londoño, Camila Pérez, Rodrigo Restrepo, Nathalie Morales, Miguel Martínez, Daniela Morales..... 234
- An 18-year-old man with tropical verrucous syndrome: Leishmaniasis or sporotrichosis?
Paola Macías, Juliana Ordóñez, Claudia M. Arenas, Gerzaín Rodríguez..... 240

Original article

- Seroprevalence of arboviruses in Ecuador: Implications for improved surveillance
Ernesto Gutiérrez-Vera, Leandro Patiño, Martha Castillo-Segovia, Víctor Mora-Valencia, Julio Montesdeoca-Agurto, Mary Regato-Arrata..... 247
- Seroprevalence of *Brucella canis* in canines from a dog shelter in Bogotá, Colombia
Astrid-Jullieith Laverde, Daniela Restrepo-Botero, Diego Hernández-Pulido, José Luis Rodríguez-Bautista, Isabel-Sofía Sandoval..... 260
- Inequalities in dental prenatal control in Colombia: An analysis based on the IV National Oral Health Study, 2013-2014
Lorena Alexandra Maldonado-Maldonado, Sandra Patricia Misnaza-Castrillón, Carlos Andrés Castañeda-Orjuela..... 271
- Importance of determining variations in the number of copies in newborns with autosomal aneuploidies
Hugo Abarca, Milana Trubnykova, Félix Chavesta, Marco Ordóñez, Evelina Rondón..... 282
- In-hospital complications in an acute care geriatric unit
David José Coca, Sandra Milena Castelblanco, Diego Andrés Chavarro-Carvajal, Luis Carlos Venegas-Sanabria..... 293
- Cytogenetic risk groups for childhood acute myeloid leukemia based on survival analysis in a cancer referral hospital from Perú
Yésica Limpe..... 302
- Snakebite biomedical and epidemiological aspects in the department of Cauca, Colombia, 2009-2018
María José Sevilla-Sánchez, Santiago Ayerbe-González, Eliana Bolaños-Bolaños..... 314
- Streptococcus pneumoniae* serotype 3 genotypes in invasive isolates from Colombia
Zonia Katerin Alarcón, Carolina Duarte, Olga Sanabria, Jaime Moreno..... 338

Brief communication

- Ixodes tropicalis* (Acari: Ixodidae) infesting a human and molecular detection of *Rickettsia bellii*, Colombia
Juan C. Quintero, María L. Félix, José M. Venzal, Santiago Nava..... 347

Topic review

- Rediscovering the chikungunya virus
Eliana Patricia Calvo, Edwin Darío Archila, Lady López, Jaime Eduardo Castellanos..... 353

- Letters to the editor..... 374

Editorial

En las entrañas del SARS-CoV-2: liderazgo científico del Instituto Nacional de Salud

La pandemia de Covid-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 sigue su curso y se ha extendido a más de 200 países. Hasta el 21 de junio de 2021 –fecha en la que se terminó de escribir este editorial– se registraban más de 180 millones de casos confirmados y cerca de 4 millones de muertes en todo el mundo, en tanto que, en Colombia, eran cerca de 4 millones los casos confirmados y más de 100.000 las muertes, lo que subraya la gravedad de la enfermedad (1,2).

Desde el inicio de la emergencia sanitaria por la Covid-19, y a lo largo de estos 15 meses, el Instituto Nacional de Salud ha abordado varias áreas de investigación y estudios relacionados con el análisis de la pandemia por SARS-CoV-2 que, aunque constituyen campos diferentes, están ambos asociados con la comprensión del virus y su impacto en la salud pública. Dado el gran potencial del virus de transmitirse de persona a persona, incluso de portadores asintomáticos, y de personas a animales (3-6), antes del primer pico, el enfoque a nivel local y global fue el de desarrollar y estandarizar pruebas de diagnóstico rápidas y precisas, fundamentales para adoptar acciones inmediatas de prevención, así como para el tratamiento oportuno y el control de los brotes. Las pruebas moleculares se convirtieron en el gran reto y el Instituto Nacional de Salud, con base en su trayectoria y su experiencia en biología molecular y en la atención de emergencias en salud pública –por el H₁N₁, el zika y el chikunguña, entre otras–, fue el primero en el país en desarrollar la PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR), método de referencia para detectar el nuevo coronavirus (figura 1).

Desde un inicio, y con base en la experiencia adquirida y las lecciones aprendidas, se reconoció la utilidad de la biología molecular para detectar y caracterizar de manera oportuna y rápida los virus circulantes, así como los principales factores determinantes, pues dicha información, compartida nacional e internacionalmente, es necesaria para el control oportuno de una pandemia (7). El tiempo de respuesta y el volumen de casos requirieron de un esfuerzo integral sin precedentes por parte del Instituto. Para dar respuesta a la emergencia sanitaria, se organizaron equipos de trabajo funcionales, se generó la capacidad de trabajo en red y se plantearon las siguientes cinco líneas estratégicas de acción:

1. vigilancia y respuesta en salud pública a nivel nacional;
2. generación de una capacidad diagnóstica de calidad y con precisión a nivel nacional;
3. desarrollo y uso de modelos matemáticos complejos para aproximarse a la realidad de la transmisión y la dinámica de la pandemia;
4. investigación para responder preguntas en el menor tiempo posible, y
5. traducción de la información y del nuevo conocimiento para entregarlos al gobierno, a la comunidad científica y a la población general.

Citación:

Gómez-Grosso LA, Mercado M, Ospina ML. En las entrañas del SARS-CoV-2: liderazgo científico del Instituto Nacional de Salud. *Biomédica*. 2021;41: 195-200.

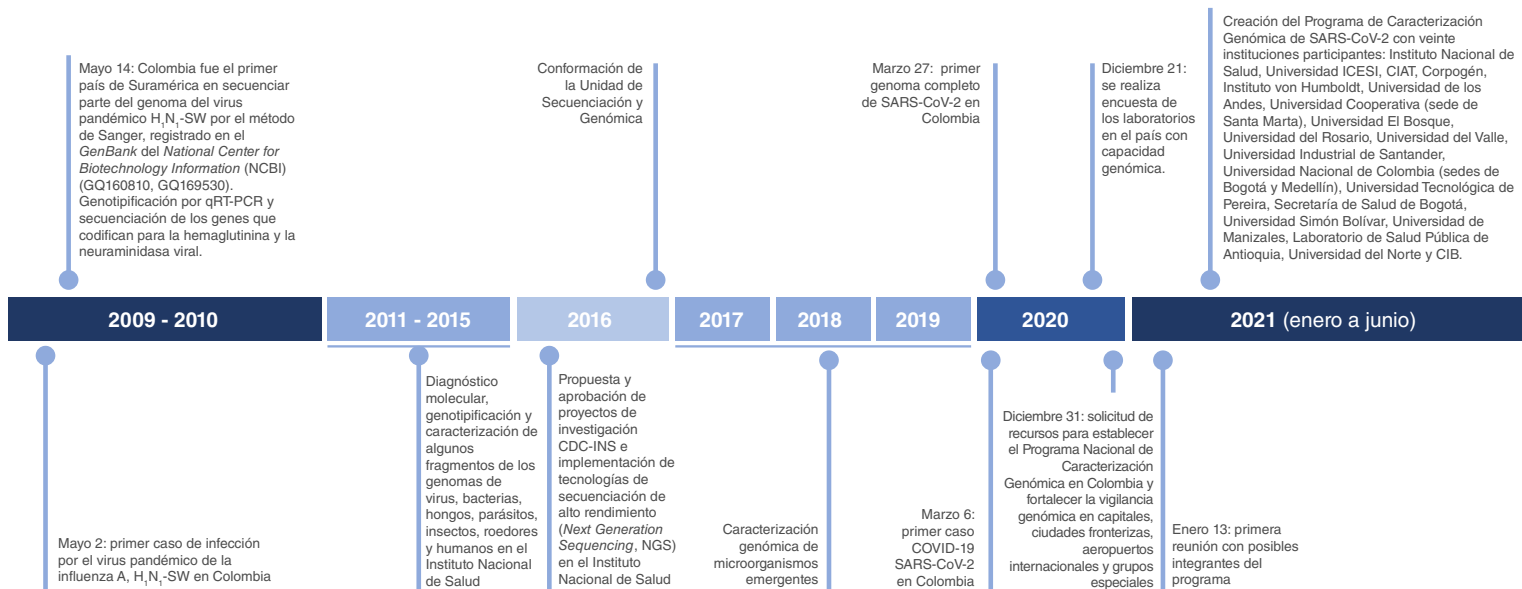


Figura 1. Línea de tiempo: pruebas moleculares en la atención de emergencias en salud pública en el Instituto Nacional de Salud

En pocos días, el Instituto Nacional de Salud implementó las pruebas moleculares para detectar el genoma del SARS-CoV-2. Dada la cantidad de muestras, se requerían instrumentos especializados y costosos, es decir, las pruebas debían llevarse a cabo en laboratorios dotados de los equipos y la experiencia necesarios. Ello incluyó el desarrollo de un proceso específico para la toma y transferencia de las muestras desde los puntos de recolección a las instalaciones de prueba, y los procesos para la extracción y purificación del ARN viral, la síntesis de cNDA y los miles de reacciones de amplificación del ácido nucleico específicas para este virus, con el fin de cubrir la demanda nacional de pruebas de detección de las personas infectadas lo más rápidamente posible. Además, el Instituto Nacional de Salud gestionó recursos y donaciones para fortalecer los laboratorios de salud pública y otros 160 laboratorios, con el fin de enfrentar el reto de procesar más de 80.000 pruebas de diagnóstico al día. También, desarrolló modelos matemáticos que permitieron simular diferentes escenarios de la pandemia en las entidades territoriales, lo cual requirió una intensa capacitación y acompañamiento por parte del Instituto.

En esta fase del estudio de la pandemia, se desarrollaron la capacidad diagnóstica, la dinámica de la apropiación social del conocimiento y las capacidades técnicas por parte de laboratorios públicos y privados, y se establecieron las directrices para la evaluación directa e indirecta del desempeño de los laboratorios departamentales de salud pública y para la validación de las pruebas de detección de antígenos capaces de detectar la presencia de proteínas virales específicas. Asimismo, se creó el repositorio nacional de resultados de las pruebas de Covid-19 (Sismuestra), y se implementaron otras herramientas de operatividad interinstitucional para la vigilancia y el diagnóstico, como la plataforma CoronApp Colombia, que permitió la notificación de casos en tiempo real por parte de los laboratorios (8). Este liderazgo permitió proyectar y pronosticar las curvas de crecimiento y la dinámica de la pandemia. No obstante, se mantenía la incertidumbre sobre cuántos eran los casos reales en la población colombiana y a nivel global, y si el virus generaba algún tipo de inmunidad.

Para responder a estos interrogantes, el Instituto Nacional de Salud desarrolló en tiempo récord e implementó diferentes tipos de pruebas de diagnóstico rápido, incluidas las serológicas que detectan anticuerpos humanos contra el SARS-CoV-2, lo cual permitió determinar la seroprevalencia en Colombia y marcó una segunda fase de estudios científicos de la pandemia. Los datos obtenidos en diez ciudades de Colombia estaban respaldados por muestreos confiables realizados con el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), los cuales reflejaban la magnitud de la infección tras el final del primer pico, y permitieron ajustar los modelos de infección y las estrategias de rastreo en cada ciudad (9).

Las pruebas moleculares y la detección de los anticuerpos se emplean para detectar a los individuos infectados e infecciosos. Sin embargo, dado que los anticuerpos solo son detectables en etapas posteriores a la infección, cuando ya se han cerrado las oportunidades para tratar y limitar la transmisión de la enfermedad, y que los virus frecuentemente cambian y modifican su genoma, especialmente bajo presión selectiva, la prueba de RT-PCR y el análisis de anticuerpos no permiten monitorear de manera directa las variaciones en el genoma de los virus, ni conocer de forma precisa su circulación geográfica y temporal, como tampoco, saber con exactitud cuándo y dónde pueden surgir nuevas variantes de los virus con mayor o menor capacidad de transmisión y patogenicidad (7). Ello explica que, a comienzos del 2021, cuando se pensó que el mundo comenzaba a superar la pandemia por el SARS-CoV-2 y en algunos países ya se había iniciado la inmunización, se entró en una fase de aparición de variantes con mayor capacidad de transmisión y una menor habilidad de los anticuerpos para neutralizar su acción.

Varios países, incluido Colombia, secuenciaron y depositaron miles de genomas del SARS-CoV-2 en el servicio de intercambio de información genética de secuencias de genomas organizado por la *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID; NextStrain, <https://nextstrain.org>) y mediante la aplicación CoV-GLUE (<http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk>) (10,11). El análisis de sus secuencias reveló la existencia de muchas variantes (lo que sugiere que está en curso la adaptación del coronavirus a su nuevo huésped humano) (12,13), tales como las de Reino Unido, Suráfrica y Brasil, que se están extendiendo muy rápidamente y pueden afectar el rendimiento de las pruebas de diagnóstico y la reacción inmunológica (14). Las variaciones en el genoma viral también pueden crear desajustes de los anticuerpos en el sitio de unión (epítomos) del virus y afectar la capacidad de la interacción del complejo antígeno-anticuerpo, tanto para el diagnóstico como para la reacción inmunológica protectora.

Dada la naturaleza bioquímica del SARS-CoV-2, esta situación no era tan inesperada y no nos tomó por sorpresa. Durante las más recientes epidemias causadas por virus, la secuenciación mediante tecnologías de alto rendimiento, también conocida como secuenciación de próxima generación (*Next Generation Sequencing*, NGS), ya hacía parte de nuestra rutina de investigación y ello nos permitió la caracterización genómica, la vigilancia en tiempo real de la dispersión viral y la identificación de nuevas variantes; además, permitió explicar algunos mecanismos patogénicos y algunas dinámicas evolutivas del virus. Esta aproximación desde la investigación básica y aplicada en salud pública ha tenido un efecto positivo en el desarrollo científico del país. Desde el 2014, el Grupo de Genómica

del Instituto Nacional de Salud lidera proyectos de investigación que han aportado a la caracterización genómica y al conocimiento científico de la dinámica de virus patógenos, principalmente de arbovirus como los de dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) y zika (ZIKV) (15), de poxvirus emergentes en Colombia, de los causantes de hepatitis virales y, más recientemente, del virus SARS-CoV-2, todos ellos de gran impacto en la salud pública y en la economía del país.

Con una visión prospectiva y como parte de sus acciones estratégicas, desde el inicio de la pandemia, el Instituto Nacional de Salud, en articulación con las directrices ya establecidas, planeó la secuenciación de todo el genoma del virus, cuyo contenido es de 30.000 nucleótidos aproximadamente. Por lo tanto, como parte de la respuesta a los retos de la pandemia y para avanzar en el conocimiento de la estructura y fisiología molecular del SARS-CoV-2 circulante en Colombia, el Instituto adecuó el laboratorio de bioseguridad de nivel 3 (BSL-3) para el cultivo del virus, formalizó el grupo de investigación en genómica y creó la Red Nacional de Genómica del SARS-Cov-2. Esta estrategia respondió a la premisa de que la secuenciación de todo el genoma del virus es una herramienta poderosa que permite conocer el orden y el contenido de nucleótidos de los virus y, por lo tanto, identifica de manera inequívoca las variantes de este nuevo coronavirus, es decir, la genómica del SARS-CoV-2. Esto allana el camino para generar alertas tempranas frente a la dispersión de variantes emergentes, contribuye a fortalecer la vigilancia epidemiológica, facilita el desarrollo y el refinamiento de pruebas moleculares y serológicas para el diagnóstico, el estudio de la reacción inmunológica y el diseño de vacunas. Además, contribuye al estudio de la dinámica de la introducción y circulación del virus, su relación con el aumento o disminución de casos y sus características clínicas y, eventualmente, al diseño racional de medicamentos y de productos biotecnológicos contra el virus.

Por la naturaleza de esta pandemia, fue necesario proponer un programa nacional de caracterización genómica en Colombia, con el objetivo de contar con una red capaz de secuenciar de manera sistemática y permanente los genomas de SARS-CoV-2 representativos de todo el país, por lo menos, durante 18 meses. Esto permitiría determinar el patrón geográfico de los linajes predominantes, ya que la ejecución de los cinco proyectos aprobados por el Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación para la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 está proyectada a mediano plazo, con un número de secuencias limitado y un alcance específico en el marco de cada uno de ellos, concebidos, además, de manera independiente, por lo cual sus objetivos no contemplan una estrategia global de caracterización genómica para todo el país.

El 29 de marzo de 2020, el uso de la tecnología NGS nos permitió obtener la secuencia del genoma completo (16) en el caso de la primera infección reportada en el país, en una mujer que había estado en España, lo que confirmó que había sido causada por el SARS-CoV-2 cuyo genoma estaba estrechamente relacionado con la variante circulante en Wuhan. La vigilancia genómica se convirtió en un reto para el equipo de secuenciación y genómica del Instituto Nacional de Salud que, a la fecha, ha reportado más de 571 genomas completos del virus y generó el mapa de distribución de los 44 linajes circulantes en nuestro país (<http://cov-lineages.org/lineages.html>) (17). Es importante destacar que los investigadores del Instituto también han descubierto cambios en el genoma en los sitios objetivo mediante varias

pruebas de qRT-PCR para el SARS-CoV-2 (23 genomas de la variante P1) (17-19). Estas variantes se generan, en parte, porque las desaminasas ADAR y APOBEC, que forman parte de las reacciones inmunológicas innatas del huésped humano a la infección, pueden editar el ARN del SARS-CoV-2. Los cambios de adenosina a inosina y de citosina a uracilo, respectivamente, generan nuevas variantes del virus (20), lo cual requiere un seguimiento y monitoreo continuos.

El Instituto Nacional de Salud buscó aliados académicos que tuvieran experiencia científica demostrada en la secuenciación de microorganismos y la capacidad técnica y humana para responder como país a esta fase de desarrollo de conocimiento e intervención de la pandemia, en la que es prioritario estar atentos a nuevas variantes y a su comportamiento en la población; más aún cuando todas las esperanzas están puestas en la vacunación como medida indispensable para alcanzar la inmunidad de rebaño y ganarle la batalla al SARS-CoV-2. En noviembre del 2020, el Instituto convocó a los laboratorios del país con capacidad de hacer secuenciación y análisis genómicos, procedimientos que claramente superan los análisis rutinarios de un laboratorio común, para establecer el Programa Nacional de Caracterización Genómica del SARS-CoV-2, proyecto que se convirtió en el gran reto de esta fase de análisis de la pandemia. La secuenciación sistemática y el análisis de los genomas del virus de todo el país nos están permitiendo conocer en tiempo real la circulación de los linajes de SARS-CoV-2 e identificar oportunamente aquellas variantes de preocupación, como las ya mencionadas, para así poder tomar decisiones tempranas que mejoren los procesos de vigilancia en salud pública y generen datos de acceso público que aporten al conocimiento de la dinámica del virus.

La investigación biomédica sobre la Covid-19 es prioritaria y es necesario compartir la información científica sobre el SARS-CoV-2 causante de la enfermedad (21). El liderazgo del Instituto en la respuesta a la pandemia de Covid-19 valida su existencia y revela la importancia de los institutos nacionales dedicados a la investigación científica. Sin duda, uno de los retos es continuar fortaleciendo el Instituto Nacional de Salud para incrementar su capacidad científica y tecnológica. Esto implica aumentar el talento humano con altos niveles de formación, fortalecer la tecnología para el procesamiento de información a gran escala (*big data*), e incrementar los procesos que requieren herramientas de bioinformática e inteligencia artificial. También, será un reto importante contribuir a diseñar un plan nacional para el desarrollo y producción de vacunas con tecnologías de punta, que dé respuestas a futuras pandemias por virus emergentes y reemergentes.

Luis Alberto Gómez-Grosso

Grupo de Fisiología Molecular, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Marcela Mercado

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

Martha Lucía Ospina

Directora General, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Referencias

1. Zhou P, Yang X L, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579: 270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
2. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. Fecha de consulta: 9 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
4. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, *et al.* Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;23:1406-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
5. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, *et al.* Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382:970-1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
6. Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp, R, *et al.* Jumping back and forth: anthroozoonotic and zoonotic transmission of SARS-CoV-2 on mink farms. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.01.277152>
7. 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>
8. Instituto Nacional de Salud. CoroApp-Colombia. Fecha de consulta: 9 de abril de 2021. Disponible en: http://www.ins.gov.co/Terminos_y_condiciones_CoronApp.pdf
9. Mercado M. Seroprevalencia de SARS-CoV-2 durante la epidemia en Colombia: estudio país. Fecha de consulta: 9 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/Seroprevalencia-estudio-colombia.pdf>
10. Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill.* 2017;22:30494. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494>
11. Díaz FJ, Aguilar-Jiménez W, Flórez-Álvarez L, Valencia G, Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, *et al.* Aislamiento y caracterización de una cepa temprana de SARS-CoV-2 durante la epidemia de 2020 en Medellín, Colombia. *Biomédica.* 2020;40(Supl.2):148-58. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5834>
12. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw L P, Ford CE, Ormond L, *et al.* Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2020;104351. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351>
13. Pachetti M, Marini B, Benedetti F, Giudici F, Mauro E, Storici P, *et al.* Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *J Transl Med.* 2020;18:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02344-6>
14. Wang R, Hozumi Y, Yin C, Wei GW. Mutations on COVID-19 diagnostic targets. *Genomics.* 2020;112:5204-13. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.028>
15. Black A, Moncla LH, Laiton-Donato K, Potter B, Pardo L, Rico A, *et al.* Genomic epidemiology supports multiple introductions and cryptic transmission of Zika virus in Colombia. *BMC Infect Dis.* 2019;19:1-11. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4566-2>
16. Álvarez-Díaz DA, Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, Mercado-Reyes M. Secuenciación del SARS-CoV-2: La iniciativa tecnológica para fortalecer los sistemas de alerta temprana ante emergencias de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. *Biomédica.* 2020;40(Supl.2):188-97. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5841>
17. Álvarez-Díaz, DA, Franco-Muñoz C, Laiton-Donato K, Usme-Ciro JA, Franco-Sierra ND, Flórez-Sánchez AC, *et al.* Molecular analysis of several in-house rRT-PCR protocols for SARS-CoV-2 detection in the context of genetic variability of the virus in Colombia. *Infect Genet Evol.* 2020;84:104390. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104390>
18. Laiton-Donato K, Villabona-Arenas CJ, Usme-Ciro JA, Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Villabona-Arenas LS, *et al.* Genomic epidemiology of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:2854-62. <https://doi.org/10.3201/eid2612.202969>
19. Franco-Muñoz, C, Álvarez-Díaz DA, Laiton-Donato K, Wiesner M, Escandón P, Usme-Ciro JA, *et al.* Substitutions in spike and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 circulating in South America. *Infect Genet Evol.* 2020;85:104557. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104557>
20. Di Giorgio S, Martignano F, Torcia MG, Mattiuz G, Conticello SG. Evidence for host-dependent RNA editing in the transcriptome of SARS-CoV-2. *Sci Adv.* 2020;6:eabb5813. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.973255>
21. Gómez LA. Nota editorial en tiempos de la pandemia por SARS-CoV-2. *Biomédica.* 2020;40(Supl.2):14-5.

Reporte de caso

Epidermólisis ampollosa con atresia pilórica: reporte de dos casos en hermanos consecutivos

Katherine Márquez, Diego Andrés Rodríguez, Luis Alfonso Pérez, Mauricio Duarte, Luis Augusto Zárate

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia

La atresia pilórica es una malformación digestiva poco frecuente y representa alrededor del 1 % de las atresias intestinales. En el 55 % de los casos, se asocia con alguna otra alteración genética o anatómica, especialmente la epidermólisis ampollosa, que se presenta en el 20 % de ellos, en una asociación que se describe como un síndrome de mal pronóstico.

Se presentan dos casos de hermanos consecutivos con esta condición, ambos con un desenlace fatal. Se hizo, además, una revisión de la literatura y se expusieron los puntos más importantes.

Palabras clave: epidermólisis ampollosa; recién nacido; obstrucción intestinal.

Epidermolysis bullosa with pyloric atresia: Report of two cases in consecutive siblings

Pyloric atresia is a rare digestive malformation. It represents about 1% of intestinal atresias and is associated with some other genetic or anatomical alteration in 55% of the cases.

In 20% of them, it is associated with epidermolysis bullosa, which is described as an established syndrome with a bad prognosis.

We present two cases of consecutive siblings with this condition and fatal outcomes in both of them. We made a review of the literature and discussed the main topics.

Keywords: Epidermolysis bullosa; infant, newborn; intestinal obstruction.

La atresia pilórica es una malformación digestiva poco frecuente descrita por primera vez en 1749. Representa alrededor del 1 % de las estenosis intestinales y ocurre en menos de uno por cada 100.000 nacidos vivos (1,2). En 55 % de los casos puede asociarse con alteraciones genéticas o anatómicas (3) y, en 20 % de ellos, lo hace con la epidermólisis ampollosa (4). Esta asociación se describe como un síndrome establecido, con cerca de 100 casos reportados en la literatura (5). Fue descrita por primera vez en 1948 y era conocida antes como síndrome de Carmi (2,6).

En general, se considera de mal pronóstico por la gravedad del compromiso cutáneo y respiratorio, la sobreinfección y las complicaciones hemodinámicas e hidroelectrolíticas derivadas (7-9).

Se presentan los casos de dos hermanos consecutivos con epidermólisis ampollosa y atresia del píloro al nacer; se hace énfasis en el cuadro clínico y las cirugías llevadas a cabo.

Presentación de casos

Caso 1

Se trata de un paciente nacido por cesárea a las 39 semanas de gestación, fruto de un segundo embarazo de padres no consanguíneos, a quien se le hizo diagnóstico de polihidramnios a las 34 semanas.

Fue llevado a consulta a los cuatro días de haber nacido por presentar vómito alimentario desde el nacimiento, que resultó en una pérdida del 13 % de su peso. El bebé se había alimentado exclusivamente con leche materna y desde el primer día de vida su madre notó lesiones vesiculares en múltiples regiones de su cuerpo.

Fue hospitalizado por deshidratación hipernatrémica y lesiones vesiculares en la piel del abdomen, manos y codos. Inicialmente, se consideró una

Recibido: 28/02/20
Aceptado: 20/11/20
Publicado: 25/11/20

Citación:

Márquez K, Rodríguez DA, Pérez LA, Duarte M, Zárate LA. Epidermólisis ampollosa con estenosis pilórica: reporte de dos casos en hermanos consecutivos. *Biomédica*. 2021;41:201-7. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5401>

Correspondencia:

Katherine Márquez, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia
Teléfono: (57) (322) 814 7492
kathemqz@gmail.com

Contribución de los autores:

Todos los autores contribuyeron sustancialmente a la elaboración del manuscrito, la recolección de la información médica requerida y la búsqueda bibliográfica.

Financiación:

El presente manuscrito no tuvo fuente de financiación externa diferente al tiempo dedicado por los autores para su elaboración.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

sepsis temprana y se inició el tratamiento antibiótico contra *Staphylococcus aureus*. Fue valorado por la Sección de Cirugía Pediátrica y allí se sospechó una atresia del píloro mediante el examen clínico, a raíz de la epidermólisis ampollosa asociada con vómito.

Se solicitó una radiografía de abdomen, la cual evidenció la acentuada distensión de la cámara gástrica sin paso distal del gas. Al día siguiente, fue sometido a una piloroplastia mediante laparotomía para corregir la atresia antropilórica de tipo I. El bebé evolucionó apropiadamente y, al quinto día de la operación, toleró la vía oral con adecuado tránsito intestinal; la nutrición parenteral se suspendió al séptimo día de la intervención.

En la valoración de dermatología, se ratificó el diagnóstico de epidermólisis ampollosa y se recomendó el tratamiento tópico con barreras de protección, gasas tratadas con vaselina y antibiótico.

A los 16 días de vida (día 11 del posoperatorio), el paciente presentó episodios de vómito y en la radiografía de vías digestivas altas practicada se apreció falta de paso del medio de contraste en el sitio de la anastomosis del píloro.

En la segunda laparotomía, se encontraron múltiples bridas y obstrucción de la anastomosis por una válvula pilórica posterior, por lo que se procedió a practicar una nueva anastomosis antroduodenal. A los dos días de esta nueva intervención, presentó deterioro clínico y de los indicadores paraclínicos, por lo cual se inició un tratamiento antibiótico de tercera línea (vancomicina más meropenem).

Tres días después, se reinició de forma progresiva la alimentación por vía oral hasta lograr la tolerancia completa. Finalmente, a los 30 días de vida del paciente, se autorizó el egreso hospitalario y se le dieron a la madre las indicaciones sobre el cuidado de la piel y los signos de alarma por los que debía volver a consulta si se presentaban.

Dos días después, la madre llevó el bebé a consulta por tos, cianosis y dificultad respiratoria acompañada de síntomas de obstrucción bronquial, ante lo cual se hospitalizó con diagnóstico de bronquiolitis aguda y sospecha de infección por *Bordetella* spp. A los siete días de su ingreso, presentó deterioro clínico con evidencia de consolidación neumónica, por lo que se inició el tratamiento antibiótico. Ante la falta de mejoría, se decidió administrarle antibióticos de tercera línea más oseltamivir en la unidad de cuidados intensivos.

En el estudio de la deglución mediante videofluoroscopia, se demostró un trastorno grave con importante broncoaspiración, por lo cual se diagnosticó neumonía por aspiración. Se consideró practicarle una gastrostomía, pero el paciente presentó falla respiratoria asociada con estridor y, por ello, se optó por la nutrición parenteral total.

A los dos meses de vida, presentó nuevamente falla respiratoria por obstrucción de las vías altas asociada con neumonía y, a los tres días de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, tuvo falla multiorgánica, choque resistente al tratamiento y falla renal anúrica y, finalmente, falleció.

Durante la hospitalización se le explicó a la madre la naturaleza genética de la enfermedad, lo cual determinaba su mal pronóstico, y se le planteó la importancia de la asesoría genética en caso de planear otro embarazo.

Caso 2

Se trata de un paciente fruto del tercer embarazo de padres no consanguíneos –los mismos individuos del primer caso presentado–, nacido por cesárea a las 37 semanas de edad gestacional con un peso de 3.500 g. Fue hospitalizado en su primer día de vida por distensión abdominal y vómitos abundantes, así como múltiples ampollas en la piel, sin evidencia de aplasia cutis (figura 1).

En los antecedentes perinatales se había reportado polihidramnios y atresia de píloro según la ecografía, así como un hermano fallecido debido a la asociación de atresia de píloro y epidermólisis ampollosa.

En la radiografía de abdomen practicada, se observó distensión por aire de la cámara gástrica, sin paso distal de gas (figura 2). El bebé fue sometido a cirugía en su tercer día de vida; en la intervención se encontró una banda fibrótica en la región del píloro, la cual se extendía desde el antro gástrico hasta la primera porción del duodeno, correspondiente a una atresia pilórica de tipo 2 (figura 3). Se le practicó una anastomosis gastroyeyunal término-lateral (Y de Roux). Posteriormente, el paciente presentó falla respiratoria aguda, por lo que se le ingresó en cuidados intensivos durante seis días; el tránsito intestinal fue lento y se le comenzó a alimentar por vía oral con pequeñas porciones.



Figura 1. Múltiples lesiones ampollosas en la piel con zonas escleróticas

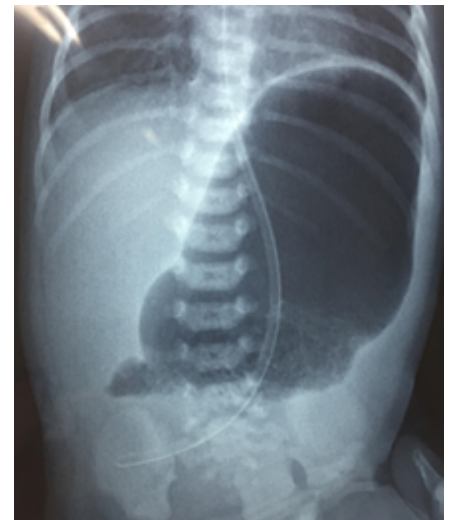


Figura 2. Radiografía de tórax y abdomen. Se observa la gran burbuja de aire en la cámara gástrica.

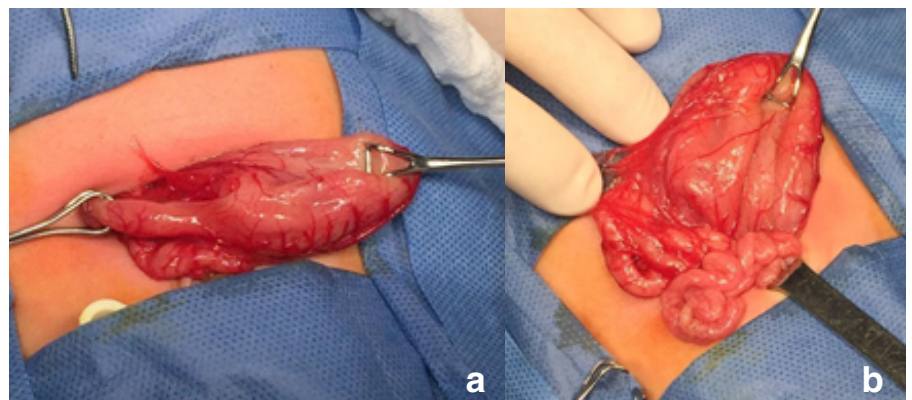


Figura 3. Hallazgos en la cirugía. **a.** Se observa el cordón fibroso en la región pilórica. **b.** Asas del intestino delgado de pequeño calibre

A los diez días de vida, el bebé presentó sepsis neonatal tardía por *Enterobacter cloacae* y recibió un antibiótico de amplio espectro. Asimismo, presentó estridor inspiratorio, el cual mejoró con el tratamiento médico, y se le dio egreso a los 25 días.

A los dos meses de vida, el paciente reingresó al hospital con un cuadro clínico de fiebre, desnutrición, hiponatremia, hiperpotasemia e hipoalbuminemia. En la radiografía de tórax vertical, se evidenció neumoperitoneo y, en la ecografía, líquido espeso libre en la cavidad abdominal. Ante la sospecha de una perforación intestinal, se le practicó una laparotomía exploratoria en la cual se encontró perforación en el intestino delgado y en el sigmoides, por lo que requirió resección intestinal y colostomía.

El paciente ingresó en malas condiciones a la unidad de cuidados intensivos pediátricos después de la cirugía y requirió transfusión, administración de inotrópicos y agentes vasopresores, así como asistencia respiratoria. Allí desarrolló una neumonía bilateral y falleció a los tres meses de vida por falla respiratoria aguda.

Consideraciones éticas

Se contó con el consentimiento informado para la publicación de los casos clínicos y las fotografías.

Discusión

La atresia pilórica se produce en la quinta semana de gestación por falta de recanalización duodenal; es una condición autosómica recesiva que se puede heredar en uno de cada cuatro hijos (4). Existen tres tipos de atresia pilórica: el tipo 1, o de membrana; el tipo 2, en el que se presenta un cordón fibrótico, y el tipo 3, con desconexión completa del estómago y el duodeno (10).

En la estenosis del píloro se puede presentar polihidramnios, vómito no bilioso desde el nacimiento y distensión muy importante del estómago en la radiografía de abdomen, lo cual la diferencia de la atresia duodenal, en la cual el vómito es usualmente de características biliosas y el estómago muestra el signo de la doble burbuja en la radiografía (11). Generalmente, la corrección quirúrgica del defecto se hace mediante una reconstrucción del tipo Billroth I por laparotomía, aunque hay reportes de corrección laparoscópica del defecto con menor morbilidad y mortalidad (11).

La epidermólisis ampullosa integra un raro grupo de alteraciones genéticas con fenotipos diversos (12,13) y ocurre en dos de cada 1'000.000 de nacidos vivos (2). Se caracteriza por fragilidad cutánea con formación de vesículas en la piel derivadas de pequeños traumas, y se categoriza por microscopía electrónica, según la profundidad de la separación de la membrana basal, en tres grupos: simple, de la unión (dermoepidérmica) y distrófica (7). Algunos describen dos grupos adicionales con hemidesmosomas: uno asociado con distrofia muscular y otro con estenosis del píloro (7). Asimismo, se han identificado mutaciones de las proteínas de la unión dermoepidérmica y la dermis papilar superior (7).

La atresia pilórica y la epidermólisis ampullosa son trastornos autosómicos recesivos poco comunes, y su asociación, reconocida por primera vez en 1964 por Rilke, *et al.* (2), representa un reto diagnóstico y terapéutico. Se piensa que el desarrollo de la estenosis del píloro en pacientes con epidermólisis ampullosa es secundaria a la separación de la mucosa con

fibrosis progresiva del canal pilórico (2,5). Su origen fisiopatológico no está claramente descrito, pero se menciona que los defectos en la expresión de las integrinas, que causan las lesiones dérmicas típicas de la epidermólisis, pueden relacionarse también con la formación de cicatrices en el canal pilórico, las cuales pueden ocasionar un proceso de estenosis (7).

Su diagnóstico prenatal es posible con ultrasonido, con el cual pueden encontrarse anomalías asociadas con la epidermólisis ampollosa y hallazgos indicativos de atresia pilórica, como dilatación de la cámara gástrica, presencia de partículas sólidas en el líquido amniótico conocidas como signo de “copos de nieve,” que corresponderían a la descamación epidérmica (4,14), además de un novedoso signo que es la separación completa de la membrana corioamniótica (8). También, es posible el estudio genético de la biopsia de las vellosidades coriónicas, pero este implica una mayor morbilidad (15). Hay, asimismo, un reporte anecdótico de diagnóstico prenatal por resonancia magnética fetal (4) y se ha descrito la elevación de la alfafetoproteína materna (2).

Cuando el diagnóstico es prenatal, está indicado el nacimiento por cesárea para disminuir el trauma cutáneo al paso por el canal de parto. Se manifiesta clínicamente desde el nacimiento o en los primeros días de vida, con lesiones cutáneas y vómitos alimentarios, y el diagnóstico puede sospecharse si se encuentra la asociación, aunque a veces puede ser necesaria la biopsia cutánea (15).

En los dos pacientes que se presentan, las manifestaciones de la enfermedad fueron tempranas; sin embargo, el diagnóstico prenatal del segundo caso no se documentó adecuadamente debido, en gran medida, al desconocimiento de la enfermedad por parte de la madre, a pesar de las explicaciones dadas por el personal de salud en el primer caso.

El pronóstico de la atresia pilórica es bueno cuando se hace una corrección quirúrgica adecuada, pero, es malo cuando se trata de una atresia pilórica con epidermólisis ampollosa, al punto que algunos cuestionan la pertinencia de la corrección quirúrgica (4). Esta última se considera una condición mortal, aunque se han reportado casos de supervivencia hasta los 14 y 16 años (5). La tendencia actual parece ser operar a los neonatos estables y descartar la cirugía en los inestables o en aquellos con alguna comorbilidad adicional (1). La corrección quirúrgica depende del tipo de atresia pilórica: en la de tipo 1, se interviene la membrana y se hace una piloroplastia; en la de tipo 2, se reseca el segmento atrésico y se hace una gastroduodenostomía, y en la de tipo 3, se usa la gastroduodenostomía (5).

La evolución inmediata de la intervención quirúrgica en los dos casos fue aceptable; sin embargo, el segundo paciente tuvo que ser intervenido nuevamente estando en malas condiciones. Llama la atención el hallazgo de una perforación intestinal baja, lo que no ha sido descrito en esta condición, a diferencia de las perforaciones en el área de estenosis (16).

La relación entre la epidermólisis ampollosa con atresia pilórica y la genética del individuo se reconoció por primera vez en la década de 1970, y condujo a la exploración y el estudio de las características genéticas responsables, lográndose identificar en ese momento los genes *ITGA6*, *ITGB4* y *PLEC* (12). El asesoramiento genético es crucial para las familias con una historia de epidermólisis ampollosa con atresia pilórica. Las pruebas genéticas moleculares de los padres permiten establecer el estado de

portador heterocigoto. Además, como la epidermólisis ampollosa con atresia pilórica es un trastorno autosómico recesivo, existe la probabilidad de que la enfermedad se presente en uno de cada cuatro embarazos cuando ambos padres son portadores obligados.

En este reporte, la asociación de epidermólisis ampollosa con atresia pilórica se presentó en dos hermanos consecutivos, pero, aunque se le indicó a la madre la valoración genética desde el primer caso, ella no continuó con el seguimiento, lo que impidió hacer el diagnóstico genético y asesorarla sobre el pronóstico de un nuevo embarazo.

En conclusión, la atresia pilórica debe considerarse siempre en los casos de examinar un neonato con vómito no bilioso y, además, debe contemplarse la epidermólisis ampollosa, incluso, cuando no haya alteraciones cutáneas. El tratamiento y el pronóstico de la presentación simultánea de estas dos condiciones deben evaluarse de manera multidisciplinaria y discutirse con los padres.

Referencias

1. Sahebpor A, Ghafari V, Shokohi L. Pyloric atresia associated with epidermolysis bullosa. *Indian Pediatric*. 2008;45:849-51.
2. Short S, Grant C, Merianos D, Haydel D, Ford H. A case of congenital pyloric atresia with dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Surg Int*. 2014;30:681-4. <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3505-y>
3. Merrow A, Frischer J, Lucky A. Pyloric atresia with epidermolysis bullosa: Fetal MRI diagnosis with postnatal correlation. *Pediatr Radiol*. 2013;43:1656-61. <https://doi.org/10.1007/s00247-013-2737-7>
4. Heinen F. Atresia de píloro. Comunicación de 3 casos. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112:e227-e30. <https://doi.org/10.5546/aap.2014.e227>
5. Parelkar S, Kapadnis S, Sanghvi B, Joshi P, Mundada D, Shetty S, *et al.* Pyloric atresia—Three cases and review of literature. *Afr J Paediatr Surg*. 2014; 14:362-5. <https://doi.org/10.4103/0189-6725.143178>
6. Biçakci Ü, Tander B, Çakmak F, Aritürk E, Rizalar R. Pyloric atresia associated with epidermolysis bullosa: Report of two cases and review of the literature. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012;18:271-3. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2012.13284>
7. Kim JH, Park HY, Lee H, Eom M, Choi E. Case of epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Ann Dermatol*. 2011;23(Supl.1):S41-4. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.S1.S41>
8. Dural O, Acar D, Ekiz A, Aslan H, Polat B, Yildirim G, *et al.* Prenatal ultrasound findings and a new ultrasonographic sign of epidermolysis bullosa with congenital pyloric atresia: A report of three cases. *J Med Ultrason*. 2014;41:495-8. <https://doi.org/10.1007/s10396-014-0532-1>
9. Masunaga T, Ogawa J, Akiyama M, Nishikawa T, Shimizu H, Ishiko A. Compound heterozygosity for novel splice site mutations of ITGA6 in lethal junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Dermatol*. 2017;44:160-6. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13575>
10. Farmakis SG, Herman TE, Siegel M. Congenital pyloric atresia, type B, with junctional epidermolysis bullosa. *J Perinatol*. 2014;34:572-3. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.7>
11. Son TN, Hoan VX. Laparoscopic management of pyloric atresia in a neonate with epidermolysis bullosa. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2013;23:649-50. <https://doi.org/10.1089/lap.2013.0189>
12. Griggs C, Mylonas K, Masiakos P, Kroshinsky D. A nonlethal case of junctional epidermolysis bullosa and congenital pyloric atresia: Compound heterozygosity in a patient with a novel integrin beta 4 gene mutation. *J Pediatr*. 2018;193:261-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.023>
13. Walker G, Woody M, Orrin E, Mellerio J, Levy M. Epidermolysis bullosa with pyloric atresia and significant urologic involvement. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:e61-4. <https://doi.org/10.1111/pde.13026>

14. Maurice P, Eyrolle-Guignot D, Dhombres F, Garel C, Gonzales M, Muller F, *et al*. The key role of ultrasound examination in the prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Prenat Diagn.* 2013;33:908-9 <https://doi.org/10.1002/pd.4137>
15. Mithwani A, Hashmi A, Adil S. Epidermolysis bullosa and congenital pyloric atresia. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013201207. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201207>
16. Al-Salem A. Congenital pyloric atresia and associated anomalies. *Pediatr Surg Int.* 2007;23:559-3. <https://doi.org/10.1007/s00383-007-1903-0>

Reporte de caso

Leptospirosis y rickettsiosis, reto diagnóstico para el síndrome febril en zonas endémicas

René Ramírez-García^{1,2}, Juan Carlos Quintero², Aixa Paola Rosado³, Margarita Arboleda⁴, Víctor Alejandro González¹, Piedad Agudelo-Flórez¹

¹ Grupo de Investigación en Ciencias Básicas, Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia

² Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias "Centauro," Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

³ Hospital Antonio Roldán Betancur, IPS Universitaria, Apartadó, Colombia

⁴ Grupo de Investigación en Medicina Tropical, Instituto Colombiano de Medicina Tropical - ICMT-CES, Apartadó, Colombia

Se presenta el caso de un hombre de 50 años de edad proveniente de la región de Urabá, Colombia, con una infección mixta por *Rickettsia rickettsii* y *Leptospira interrogans* serovar Copenhageni ST78, y pruebas negativas para malaria y dengue.

El paciente presentó un síndrome febril que no mejoró con el tratamiento antibiótico sistémico y, finalmente, falleció en la unidad de cuidados intensivos. El diagnóstico *post mortem* se hizo mediante tipificación molecular de los dos agentes etiológicos. En la inspección del domicilio del paciente, se encontró un ejemplar de *Rattus rattus* infectado con *L. interrogans* del mismo serovar detectado en él. No se encontraron garrapatas en los animales domésticos que habitaban con el paciente.

Se reporta una infección mixta con síntomas clínicos progresivos y fatales en un paciente con antecedentes laborales de riesgo en una zona endémica para enfermedades tropicales, lo que obliga a tener presente la posibilidad de infecciones simultáneas en personas procedentes de áreas endémicas que consulten reiteradamente por síndrome febril sin resolución y tengan riesgo laboral relacionado con actividades agrícolas.

Palabras clave: Leptospirosis/diagnóstico; infecciones por Rickettsiaceae/diagnóstico; fiebre; hemorragia; zoonosis.

Leptospirosis and rickettsiosis, a diagnostic challenge for febrile syndrome in endemic areas

This is the case of a 50-year-old male from the region of Urabá, Colombia, with a mixed infection by *Rickettsia rickettsii* and *Leptospira interrogans* serovar Copenhageni ST78 and negative test for malaria and dengue fever.

The patient presented with febrile syndrome and was unresponsive to systemic antibiotic treatment, who finally died in the intensive care unit. We established the postmortem diagnosis through molecular typification of the two etiological agents. In the inspection at the patient's home, we found a *Rattus rattus* specimen infected with *L. interrogans* of the same serovar found in him. We found no ticks parasitizing the domestic animals cohabitating with the patient.

This case of a mixed infection with progressive and fatal symptoms in a patient with occupational risk in a tropical disease endemic zone highlights the importance of considering the potential presentation of simultaneous etiologies in patients with multiple medical visits for unresolved febrile syndromes associated with risky exposure during agricultural activities.

Keywords: Leptospirosis/diagnosis; Rickettsiaceae infections/diagnosis; fever; hemorrhage, zoonosis.

Las enfermedades tropicales representan un problema de salud pública en la región de Urabá. Del 20 al 30 % de quienes las contraen ingresan a las unidades de cuidados intensivos por presentar diarreas, malaria, dengue, fiebre tifoidea, enfermedad por rickettsias y leptospirosis (1). El establecer la causa del síndrome febril humano en las regiones tropicales constituye un reto para los médicos debido a que los cuadros clínicos de muchas de estas enfermedades son similares: fiebre, erupciones cutáneas, trombocitopenia, función hepática levemente alterada, insuficiencia respiratoria, renal, hepática o circulatoria con alteración del estado mental, convulsiones y coagulopatía (2).

Recibido: 15/05/20
Aceptado: 26/11/20
Publicado: 27/11/20

Citación:

Ramírez-García R, Quintero JC, Rosado AP, Arboleda M, González VA, Agudelo-Flórez P. Leptospirosis y rickettsiosis, reto diagnóstico para el síndrome febril en zonas endémicas. Biomédica. 2021;41:208-17.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5598>

Correspondencia:

Rene Ramírez-García, Grupo de Investigación Ciencias Básicas, Escuela de Graduados, Universidad CES, Calle 10 A No 22-04, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 444 0555, extensión 1463; fax: (574) 266 6046
framirez@ces.edu.co

Contribución de los autores:

Margarita Arboleda y Aixa Paola Rosado: seguimiento clínico del paciente
Piedad Matilde Agudelo y Víctor Alejandro Gonzales: análisis del caso
Juan Carlos Quintero y René Ramírez-García: diagnóstico molecular
Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito.

Financiación:

Proyecto INV032016006 "Dinámica de circulación de patrones moleculares de *Leptospira* spp. en la región de Urabá, departamento de Antioquia, Colombia", financiado por la Universidad CES

Conflicto de intereses:

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses relacionado con la publicación de este caso clínico.

Se sabe que el diagnóstico tardío del síndrome febril tiene implicaciones potencialmente fatales, pero sus manifestaciones inespecíficas, sumadas a la posible presencia simultánea de varios agentes prevalentes en zonas tropicales, hacen que el reto del diagnóstico adquiera dimensiones desconocidas (1). En estas zonas –donde confluyen múltiples agentes infecciosos de naturaleza viral, parasitaria y bacteriana– la probabilidad de que un humano tenga una infección mixta es muy alta. La leptospirosis y la fiebre manchada son enfermedades infecciosas zoonóticas que se manifiestan clínicamente como síndromes febriles agudos y que pueden evolucionar hacia cuadros clínicos graves (3,4).

En las instituciones de salud no se incluyen de manera rutinaria las pruebas de diagnóstico molecular y muchos de los métodos diagnósticos empleados en los pacientes con síndrome febril agudo se centran en la malaria y el dengue, a pesar de que en los países tropicales se ha demostrado la circulación de otros agentes infecciosos relacionados con dicho síndrome (5,6).

En varios países del mundo se han descrito casos de rickettsiosis o leptospirosis en humanos con un desenlace fatal (7-9) y, en muchos de tales casos, confluyen dos situaciones: el diagnóstico tardío y los tratamientos inoportunos.

En este reporte se presenta el caso de un paciente con infección mixta causada por dos agentes potencialmente letales, cuyo control eficaz se logra con un diagnóstico oportuno y una intervención terapéutica específica y temprana. El conocimiento de la evolución clínica de este paciente proveniente de una zona endémica para otras enfermedades tropicales y zoonóticas con síndrome febril no malárico diagnosticado *post mortem* causado por una infección mixta, es de interés para lograr la intervención terapéutica oportuna en casos similares y evitar así posibles desenlaces fatales.

Presentación del caso

Se trata de un hombre de 50 años de edad sin antecedentes de enfermedad que trabajaba en oficios varios en una finca bananera de la vereda Zungo, área rural del municipio de Carepa (Antioquia, Colombia), zona endémica para enfermedades icterohemorrágicas como el dengue, la fiebre de chikunguña, la malaria, la leptospirosis y la rickettsiosis.

En su primera consulta, el paciente refirió que la enfermedad había sido de inicio insidioso y que había presentado fiebre no cuantificada asociada con dolor osteomuscular generalizado, malestar y escalofríos. Como antecedente, relataba haber estado expuesto a alcantarillados donde había muchos roedores. En el examen físico, sus signos vitales fueron normales y no presentó ningún hallazgo de importancia. Le diagnosticaron una infección viral inespecífica que se podía tratar ambulatoriamente y, después de los exámenes paraclínicos, fue dado de alta (cuadro 1).

Nueve días después de la consulta inicial, el paciente regresó al servicio de salud con los mismos síntomas y, además, con signos de irritación urinaria (disuria, polaquiuria) y coluria. Sus signos vitales eran normales y presentó sensibilidad en la fosa renal izquierda en el examen físico; se decidió darlo de alta después de la revisión ambulatoria de los exámenes de laboratorio (uroanálisis y hemoparásitos en sangre) y un tratamiento sintomático similar al inicial (acetaminofén).

Trece días después, el paciente consultó nuevamente por síntomas de tres días de evolución consistentes en cefalea (que no había referido anteriormente), poliartalgias y escalofríos, y fiebre de 38,9 °C. Se le practicaron los exámenes de laboratorio ya ordenados, y los de función renal sugirieron daño tubular y glomerular (cuadro 2).

Como el paciente estaba siendo atendido en consulta externa, dichos exámenes fueron revisados tan solo en la siguiente consulta; en ese momento, el médico tratante determinó que el paciente presentaba un cuadro clínico sugestivo de infección de las vías urinarias con compromiso renal sugestivo de daño túbulo-glomerular. Se le dio de alta y se le prescribió nuevamente acetaminofén.

Al no presentar mejoría, el paciente regresó dos días después; además de su compleja sintomatología, esta vez presentaba dolor hipogástrico evidente en el examen físico, pero sin irritación peritoneal, por lo que le recetaron gentamicina, nitrofurantoína y ácido ascórbico, así como los antiinflamatorios no esteroideos y el acetaminofén que ya venía tomando. Lo dieron de alta con incapacidad laboral de un día.

Cuadro 1. Examen de hematología del caso clínico de leptospirosis-rickettsiosis fatal

Parámetro	Valor	Valor normal*
Hemoglobina (g/dl)	14,1	14 - 17,5
Hematocrito (%)	43,60	40- 52
Eritrocitos (por mm ³)	4,77 x 10 ⁶	3,38 - 6,76 x 10 ⁶
Volumen corpuscular medio (fl)	91,4	80 - 94
Hemoglobina corpuscular media (pg)	29,6	
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl)	32,3	33 - 37
Distribución eritrocitaria (%)	13,8	11,5 - 14,5
Leucocitos totales (por mm ³)	7,69 x 10 ³	4,8 - 11 x 10 ³
Neutrófilos (por mm ³)	4,50 x 10 ³	2 - 7,4 x 10 ³
Linfocitos (por mm ³)	2,36 x 10 ³	0,7 - 4,5 x 10 ³
Eosinófilos (por mm ³)	0,14 x 10 ³	0 - 0,07
Monocitos (por mm ³)	0,65 x 10 ³	0,1 - 1 x 10 ³
Basófilos (por mm ³)	0,04 x 10 ³	0 - 0,2 x 10 ³
Plaquetas (por mm ³)	330 x 10 ³	150 - 500 x 10 ³
Bandas (%)	0,10	0 - 3

* Los valores normales se establecen según los parámetros del laboratorio que realiza la prueba.

Cuadro 2. Resultados del análisis citoquímico de orina de seguimiento del caso clínico fatal de leptospirosis-rickettsiosis

Parámetro	Resultado
Color	Amarillo
Apariencia	Turbio
Glucosa	Normal
Bilirrubinas	17 (µmol/L)
Cetonas	Negativas
Densidad relativa	1.023
Sangre	150 células
pH	6
Proteínas	Negativas
Urobilinógeno	Normal
Nitritos	Negativos
Leucocitos	Negativos
Eritrocitos crenados	>50 por campo
Cristales de urato amónico	Abundantes
Bacterias	Escasas

Dos días después, el paciente consultó al servicio de urgencias de un centro de alta complejidad, donde ingresó en malas condiciones generales: taquicárdico, con frecuencia cardíaca de 117 por minuto; hipotenso, con presión arterial de 86/50 mm Hg, frecuencia respiratoria de 20 por minuto, y exantema en el abdomen, por lo que se inició administración moderada de líquidos intravenosos (bolo de 300 ml más infusión a 150 ml/hora), se le tomaron exámenes paraclínicos (cuadro 3) y se intensificó el tratamiento antimicrobiano con ceftriaxona, con base en un diagnóstico de sepsis de origen aún por esclarecer.

Dado el rápido deterioro del paciente al no responder al tratamiento descrito, así como la aparición de trombocitopenia grave en el cuadro sindrómico, fue internado en la unidad de cuidados intensivos donde sus signos vitales empeoraron progresivamente, con mayor trabajo respiratorio y taquipnea en avance, orientación fluctuante, falla multiorgánica, petequias e ictericia.

En los rayos X de tórax se evidenciaron signos de sobrecarga hídrica con un patrón intersticial; el estado clínico del paciente continuó deteriorándose con mayor inestabilidad hemodinámica, hipoperfusión cerebral con alteración del estado de conciencia e incoherencia fluctuante, lo que sugería la presencia de un delirio de origen multifactorial; además, presentó falla respiratoria, por lo cual requirió vasopresores y asistencia respiratoria mecánica.

Ante la sospecha de fiebre hemorrágica y los resultados negativos de las pruebas para arbovirus, se solicitó la confirmación serológica de *Leptospira* spp. y una prueba para rickettsiosis.

Dada la sospecha de leptospirosis grave, el tratamiento se modificó para administrarle penicilina sódica intravenosa y doxiciclina, y se complementó con una reposición plaquetaria por aféresis para tratar el síndrome hemorrágico posiblemente infeccioso.

Cuadro 3. Resultados de exámenes paraclínicos y gases sanguíneos antes de la muerte del paciente con leptospirosis-rickettsiosis

Parámetro	Valor	Valor normal*
Hemoglobina (g/dl)	15	14 - 17,5
Hematocrito (%)	43,90	40 - 52
Leucocitos (por mm ³)	18,92 x 10 ³	4,8 - 11 x 10 ³
Neutrófilos (por mm ³)	17,74 x 10 ³	2 - 7,4 x 10 ³
Linfocitos (por mm ³)	1,9 x 10	0,7 - 4,5 x 10 ³
Plaquetas (por mm ³)	28 x 10 ³	150 - 500 x 10 ³
Proteína C reactiva (mg/dl)	29,2	0 - 5
AST (U/L)	298	0 - 34
ALT (U/L)	128	10 - 49
Sodio sérico (mEq/L)	129	135 - 145
Potasio sérico (mEq/L)	3,47	3,5 - 5,0
Cloro sérico (mEq/L)	99	100 - 106
Calcio sérico ionizado (mmol/L)	1,02	1,0 - 1,3
Gases arteriales		
pH	7,393	7,37 - 7,45
pCO ₂ (mm Hg)	15,8	36 - 45
pO ₂ (mm Hg)	86	90 - 110
HCO ₃ (mmol/L)	9,4	24 - 34
PaO ₂ /FIO ₂	410	
Exceso de base (mEq/L)	-12	2,3 - -2,3
Lactato (mmol/L)	9,7	1,0 - 1,5

* Los valores normales se establecen según los parámetros del laboratorio que realiza la prueba.

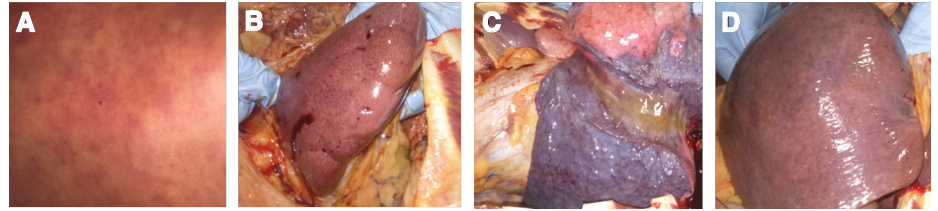


Figura 1. Fotografías de hallazgos *post mortem*. Paciente masculino 50 años de edad. Diagnóstico positivo para leptospira y rickettsiosis. **A.** Erupción cutánea con lesiones hemorrágicas. **B.** Riñón con presencia de zonas hemorrágicas generalizadas. **C.** Pulmón con evidencia de alteración pulmonar hemorrágica. **D.** Hígado megálico con evidencia de abundantes áreas hemorrágicas.

Al cabo de 24 horas en la unidad de cuidados intensivos, el paciente falleció por falla multiorgánica, acidosis grave e inestabilidad respiratoria.

En la autopsia, se halló exantema petequial generalizado, estigmas de hemorragia parenquimatosa petequial en hígado, bazo y riñones, signos de extensa hemorragia pulmonar intraparenquimatosa, hepatoesplenomegalia de aspecto francamente congestivo y hallazgos sugestivos de encefalitis (figura 1).

En el examen microscópico se encontró: cambios hipóxico-isquémicos en la corteza cerebral; tenue infiltrado linfoplasmocitario y alteraciones en leptomeninges, sugestivos de meningitis aguda temprana; daño pulmonar alveolar difuso en fase exudativa fibrinoide, con microhemorragia reciente, edema y atelectasia; hepatitis crónica moderada en estado de fibrosis temprana; necrosis tubular renal aguda focal y nefritis intersticial aguda, y congestión cardíaca difusa sin proceso inflamatorio.

Se tomaron múltiples muestras tisulares para el estudio de diagnóstico molecular y, también, se realizó una visita al domicilio del paciente fallecido durante la cual se capturaron roedores (*Rattus rattus*), pero no se encontraron garrapatas en los animales domésticos revisados. Las muestras obtenidas de las necropsias de los roedores también se usaron para el diagnóstico molecular.

Diagnóstico molecular

Se hizo la detección molecular de los dos agentes infecciosos sospechosos de haber ocasionado el cuadro clínico, *Leptospira* spp. y *Rickettsia* spp., a partir de ADN obtenido de los tejidos extraídos en la necropsia del paciente (corazón, hígado, pulmón, riñón y líquido pericárdico) y de los roedores domiciliarios (riñón). Para la extracción de ADN de los tejidos, se utilizó el estuche comercial Wizard™ (Promega, USA) en 30 mg de los tejidos y un volumen de líquido pericárdico de 200 μ l. La integridad y pureza del ADN se analizaron empleando un equipo NanoDrop 2000™ (Thermo Scientific, USA) mediante electroforesis en gel de agarosa al 1 % y 90 V durante 40 minutos.

Para el diagnóstico de rickettsiosis, las muestras de ADN se procesaron mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR), empleando una sonda Taqman específica para la detección del gen *gltA* (citrato sintasa) de bacterias del género *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas. Además, se usó PCR convencional para los genes *gltA* y *ompA* (10), cuyo resultado fue positivo en corazón, pulmón, hígado, riñón y suero.

Para el diagnóstico de leptospirosis, se hizo una PCR de punto final empleando el gen *rrs 16S*, tomando como poder de discriminación de la especie un tamaño de 331 pb (11). En la PCR de punto final, se empleó

el gen *rrs 16S*, fijando el poder de discriminación para la especie en un tamaño de 331 pb (11). La PCR en tiempo real se hizo en un termociclador LightCycler 96 System™ (Roche, Suiza) con el siguiente ciclo de amplificación: preincubación a 95 °C durante 60 segundos y tres ciclos de amplificación seguidos de desnaturalización inicial a 95 °C durante 20 segundos, temperatura de acoplamiento de 54 °C durante 30 segundos y de 72 °C durante 20 segundos, y 60 ciclos. Las concentraciones de los reactivos utilizados para la PCR en tiempo real fueron: 0,5 µl de cada cebador (0,25 µM), 10 µl de mezcla maestra (1X) (Qiagen Type-it HRM™), 7 µl de agua para PCR y 1 µl de ADN (200 ng/µl), para un volumen final de 20 µl en cada reacción. El resultado fue positivo para la muestra de suero.

Tipificación multilocus de secuencias para la genotipificación de *Leptospira* spp.

Los alelos para la tipificación *multilocus* de secuencias (*Multilocus Sequence Typing*, MLST) provenían del esquema propuesto por Boonsilp, *et al.* (12), y se emplearon las enzimas ribocinasa (pfbK), descarboxilasa 2-oxoglutarato deshidrogenasa (sucA), triosa fosfato isomerasa (tpiA), transferasa Acyl-CoA (caiB), el compuesto UDP N-acetil glucosamina fosforilasa (glmU), el determinante de la proteína rodA (mreA), y la subunidad α NAD (P) deshidrogenasa (pntA). Las secuencias obtenidas de los genes amplificados se analizaron según el esquema registrado en la base de datos en <https://pubmlst.org/leptospira/>, con base en el cual se definió la secuencia tipo (ST) de *Leptospira* spp. (13).

Análisis filogenético de secuencias

Todos los productos de amplificación se secuenciaron en MacroGen™ (Seúl, Corea) con el método de secuenciación ILLUMINA y las secuencias se analizaron con el programa MEGA7. El alineamiento de secuencias se hizo empleando el programa Clustal W a partir de un análisis comparativo con las secuencias de consenso publicadas en el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Para la construcción de los árboles filogenéticos, se infirieron las relaciones evolutivas mediante el método de unión de vecinos (*neighbor-joining*) y las distancias evolutivas se calcularon con el método de Kimura 2.

El análisis molecular de la muestra de suero del paciente fallecido confirmó la presencia de *L. interrogans* serovar Copenhageni ST78, y la presencia de *R. rickettsii* en las muestras de tejidos y suero, en tanto que, en las muestras de riñón de los roedores capturados en el domicilio del paciente, también se identificó el mismo serovar y el ST6.

Consideraciones éticas

La familia del paciente fallecido autorizó la publicación del caso.

Discusión

En el presente caso fatal de síndrome febril con manifestaciones hemorrágicas, se demostró una infección mixta por leptospirosis y rickettsiosis mediante diagnóstico molecular *post mortem*. En los resultados de la tipificación molecular empleando MLST de *Leptospira* spp., se encontró la secuencia ST78 correspondiente al serovar Copenhageni, la misma que se identificó en un roedor capturado en el domicilio del paciente; también, se identificó *R. rickettsii* mediante análisis filogenético y PCR empleando los genes *gltA* y *ompA*.

La región del noroccidente de Colombia es una zona endemo-epidémica para leptospirosis en humanos (11) y endémica para rickettsiosis (14). Estas dos enfermedades zoonóticas son reconocidas en la zona de Urabá y se relacionan con la transmisión de agentes etiológicos por la picadura de garrapatas infectadas con rickettsias y por contacto directo con la orina de animales reservorios de leptospiras o, indirectamente, con ambientes o aguas contaminadas con el microorganismo (13).

La presentación clínica de este caso y su desenlace tienen una condición especial, considerando los mecanismos descritos en la epidemiología de las dos enfermedades. El paciente relató un episodio de contacto estrecho con un entorno potencialmente infeccioso antes de iniciar el cuadro clínico febril, cuando hizo la limpieza del alcantarillado de las bananeras donde detectó la presencia de abundantes ratas, reconocidas como los principales reservorios del microorganismo responsable de la leptospirosis humana (15).

Esta condición puede explicar la presentación de un cuadro clínico inicial de leptospirosis en la primera mitad de evolución del caso. Tratándose de un paciente residente en un área endémica para leptospirosis, era factible considerar que el inóculo bacteriano fue masivo, dado el estado de los alcantarillados; no fue así y ello supuso una falta de control inmunitario de una enfermedad con un curso sintomático inicial leve e inespecífico. Se han descrito diferentes formas de leptospirosis en humanos, con variados síntomas, pero generalmente se presenta en dos fases: una septicémica, primero, y luego una fase inmune. En las formas graves de la enfermedad, se puede presentar el compromiso de varios órganos, con falla renal, disfunción hepática, daño vascular, hemorragia pulmonar y lesiones musculares (16).

En la evolución de este caso se pudo observar que el paciente presentó inicialmente un estado febril diagnosticado clínicamente como una virosis indiferenciada del que no se recuperó. Esta condición es coherente con la evolución clínica de la leptospirosis en la fase inicial de la enfermedad. Posteriormente, a partir del noveno día de la consulta inicial, se estableció un posible contacto del paciente con garrapatas infectadas con rickettsias. Durante esos días, el paciente no acudió a consulta y retornó en el día 22 con signos más graves, como cefalea intensa, dolor articular general y fiebre. En ese momento, la sintomatología era más aguda, lo que se explica por la infección bacteriana de rickettsias en las células endoteliales y los daños microvasculares sistémicos.

El periodo de incubación reportado para rickettsiosis SFG (*Spotted Fever Group* del grupo de las fiebres manchadas) fluctúa entre 4 y 10 días (17), lo que coincide con las condiciones del paciente presentado, quien estuvo expuesto a *R. rickettsii* después del noveno día de evolución del cuadro clínico febril, cuando la sintomatología se hizo más grave.

En esta misma región hay reportes epidemiológicos de casos graves de rickettsiosis (18), leptospirosis y otras enfermedades, algunas de las cuales se presentan simultáneamente (19).

El caso que aquí se reporta es una muestra más de que la región de Urabá (Colombia) debe considerarse una zona potencialmente endémica para estas dos enfermedades y dar pie a una alerta epidemiológica dirigida al cuerpo médico de la región, de manera que se considere la inclusión de estas dos condiciones como diagnósticos diferenciales, pues la tipificación molecular llevada a cabo en este estudio demuestra la circulación de cepas consideradas muy patógenas.

El inicio del tratamiento antimicrobiano en una fase muy avanzada de las manifestaciones clínicas, podría explicarse por el hecho de que la malaria y el dengue son enfermedades de relevancia en la región de Urabá y ambas se asocian con síndromes febriles agudos, por lo cual, en ocasiones, no se considera el tratamiento antimicrobiano sino hasta después de confirmar una infección bacteriana.

Se sabe que, en estas dos enfermedades, están indicados antibióticos específicos que reducen la letalidad si se suministran de manera oportuna, idealmente en los primeros cinco días de la enfermedad. En algunos estudios se ha demostrado que la resolución de la enfermedad obedece a una intervención terapéutica rápida, incluso en presentaciones atípicas (20,21).

En el presente caso, el retardo en administrar el tratamiento antibiótico le restó eficacia, debido al ya evidente deterioro clínico con falla multiorgánica: la gentamicina y la nitrofurantoína se iniciaron tres días antes del deceso y, la ceftriazona, la doxiciclina y la penicilina sódica, un día antes. El hecho de que en la región no haya acceso al diagnóstico molecular confirmatorio de ninguna de estas dos enfermedades, lo que habría orientado al personal de salud en cuanto al tratamiento del paciente, impidió cambiar el curso de su condición.

Otro de los agravantes en este caso fue la respuesta inmunitaria exacerbada, descrita recientemente en infecciones como la rickettsiosis y la leptospirosis. Esta se ha relacionado con una producción descontrolada de citocinas (“tormenta de citocinas”) que se presenta en las formas graves de estas infecciones, a la que sigue un estado de inactividad del sistema inmunológico, el cual se relaciona con sepsis y falla multiorgánica (22,23).

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas (*Rocky Mountain Spotted Fever*) y la leptospirosis siguen siendo enfermedades infecciosas más letales asociadas, no solamente con la ausencia de sospecha diagnóstica y la administración retardada del tratamiento antibiótico con doxiciclina, sino también, con las características genotípicas de *R. rickettsii* y *L. interrogans*. Esto, aunado a los respectivos factores de virulencia, puede desempeñar un papel importante en el incremento de la tasa de mortalidad de cada una de estas enfermedades por separado y, más aún, cuando se presentan simultáneamente.

La naturaleza clínica de los síntomas, que no se diferencian de los de otras enfermedades tropicales que cursan con síndrome febril agudo, como la malaria y el dengue, limita las posibilidades del oportuno diagnóstico específico de otros procesos patológicos, como las infecciones bacterianas descritas en este caso. Se hace necesario mejorar la vigilancia epidemiológica y los métodos de diagnóstico, y generar una alerta epidemiológica inmediata que establezca como prioridad la vigilancia activa de estas enfermedades zoonóticas, además de agregar estos dos agentes infecciosos al listado de diagnósticos diferenciales del síndrome febril no malárico.

Agradecimientos

A la familia del paciente, por autorizar la publicación del caso, y a la Dirección de Investigación e Innovación de la Universidad CES, por su apoyo económico.

Referencias

1. Karnad DR, Richards GA, Silva GS, Amin P, Council of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Tropical diseases in the ICU: A syndromic approach to diagnosis and treatment. *J Crit Care*. 2018;46:119-26. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.03.025>

2. Kothari VM, Karnad DR, Bichile LS. Tropical infections in the ICU. *J Assoc Physicians India*. 2006;54:291-8.
3. Montenegro DC, Bitencourth K, de Oliveira SV, Borsoi AP, Cardoso KM, Sousa MS, et al. Spotted fever: Epidemiology and vector-rickettsia-host relationship in Rio de Janeiro State. *Front Microbiol*. 2017;8:505. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00505>
4. Chin V, Lee TY, Lim WF, Wan Shahrman YW, Syafinaz AN, Zamberi S, et al. Leptospirosis in human: Biomarkers in host immune responses. *Microbiol Res*. 2018;207:108-15. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.11.015>
5. Mattar S, Tique V, Miranda J, Montes E, Garzón D. Undifferentiated tropical febrile illness in Córdoba, Colombia: Not everything is dengue. *J Infect Public Health*. 2017;10:507-12. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.09.014>
6. Arroyave E, Londoño AF, Quintero JC, Agudelo-Flórez P, Arboleda M, Díaz FJ, et al. Etiología y caracterización epidemiológica del síndrome febril no palúdico en tres municipios del Urabá antioqueño, Colombia. *Biomédica*. 2013;33(Supl.1):99-107. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.734>
7. Martínez-Caballero A, Moreno B, González C, Martínez G, Adames M, Pachar JV, et al. Descriptions of two new cases of Rocky Mountain spotted fever in Panama, and coincident infection with *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus sanguineus* s.l. in an urban locality of Panama City, Panama. *Epidemiol Infect*. 2018;146:875-8. <https://doi.org/10.1017/S0950268818000730>
8. Wang H-K, Lee M-H, Chen Y-C, Hsueh P-R, Chang S-C. Factors associated with severity and mortality in patients with confirmed leptospirosis at a regional hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53:307-14. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.05.005>
9. Vikram K, Agarwala P, Bhargava A, Jain Y, Jagzape T, Wasnik P. Scrub typhus and leptospirosis in rural and urban settings of central India: A preliminary evaluation. *Trop Doct*. 2020;50:111-5. <https://doi.org/10.1177/0049475519889712>
10. Quintero JC, Paternina LE, Uribe A, Muskus C, Hidalgo M, Gil J, et al. Eco-epidemiological analysis of rickettsial seropositivity in rural areas of Colombia: A multilevel approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005892. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005892>
11. Peláez-Sánchez RG, López JÁ, Pereira MM, Arboleda-Naranjo M, Agudelo-Flórez P. Genetic diversity of *Leptospira* in northwestern Colombia: First report of *Leptospira santarosai* as a recognized leptospirosis agent. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111:737-44. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160245>
12. Boonsilp S, Thaipadungpanit J, Amornchai P, Wuthiekanun V, Bailey MS, Holden MTG, et al. A single multilocus sequence typing (MLST) scheme for seven pathogenic *Leptospira* species. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e1954. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001954>
13. Ahmed N, Devi SM, Valverde M de los A, Vijayachari P, Machang'u RS, Ellis WA, et al. Multilocus sequence typing method for identification and genotypic classification of pathogenic *Leptospira* species. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:28. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-5-28>
14. Londoño AF, Acevedo-Gutiérrez LY, Marín D, Contreras V, Díaz FJ, Valbuena G, et al. Human prevalence of the spotted fever group (SFG) rickettsiae in endemic zones of Northwestern Colombia. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2017;8:477-82. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.02.006>
15. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: The dawn of the molecular genetics' era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:736-47. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2208>
16. De Brito T, Silva AMG da, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: A commented review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60:e23. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201860023>
17. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geographic approach. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26:657-702. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-13>
18. Quintero-Vélez JC, Faccini-Martínez ÁA, Rodas-González JD, Díaz FJ, Ramírez-García R, Somoyar-Ordosgoitia P, et al. Fatal *Rickettsia rickettsii* infection in a child, Northwestern Colombia, 2017. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2019;10:995-6. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.05.009>
19. Jaramillo L, Arboleda M, García V, Agudelo-Flórez P. Coinfección brucelosis-leptospirosis, Urabá, Colombia. Reporte de caso. *Infectio*. 2014;18:72-6. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.02.002>

20. Prabhakar U, Singh A. Atypical presentation of rickettsial spotted fever. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29:692-3.
21. Licona-Enriquez JD, Delgado-de la Mora J, Paddock CD, Ramírez-Rodríguez CA, Candia-Plata MDC, Hernández GÁ. Rocky mountain spotted fever and pregnancy: Four cases from Sonora, México. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97:795-8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0917>
22. Cagliero J, Villanueva SYAM, Matsui M. Leptospirosis pathophysiology: Into the storm of cytokines. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:204. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00204>
23. Bhavnani SK, Drake J, Bellala G, Dang B, Peng B-H, Oteo JA, *et al*. How cytokines co-occur across rickettsioses patients: From bipartite visual analytics to mechanistic inferences of a cytokine storm. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2013;18:2013:15-9.

Reporte de caso

Complicaciones de la otitis media con parálisis del sexto par craneal contralateral en pediatría

Luz Miriam Leiva¹, Hamilton Delgado², Leidy Viviana Holguín³, Christian Rojas⁴

¹ Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali, Colombia

² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

⁴ Neurología Infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali, Colombia

La otitis media es una infección frecuente en la infancia, la cual puede producir complicaciones, incluidas las neurológicas graves, en cuatro de cada 100 niños en países en desarrollo.

Se presenta el caso de una niña de nueve años sin antecedentes de enfermedad que consultó por otitis media derecha, otorrea, síndrome de hipertensión intracraneal y parálisis del VI nervio craneal contralateral a la lesión. La tomografía computarizada de cráneo y la resonancia magnética cerebral revelaron otomastoiditis crónica, apicitis petrosa, y trombosis de los senos transversos y sigmoide, el bulbo yugular y la vena yugular interna derecha. Recibió tratamiento antibiótico y quirúrgico.

Este caso refleja el espectro de complicaciones intracraneales y extracraneales asociadas con la otitis media aguda en la era antibiótica. El examen físico permite la detección precoz de la hipertensión intracraneal, con signos como el papiledema y la parálisis del VI par contralateral como hallazgo inusual.

Palabras claves: otitis media, hipertensión intracraneal, mastoiditis, petrositis, trombosis de seno intracraneal, enfermedades del nervio motor ocular externo.

Cranial complications of otitis media with paralysis of the contralateral sixth cranial pair in pediatrics

Otitis media is a frequent infection during childhood. Complications may be present in up to 4 of 100 children including serious neurological complications, particularly in developing countries.

We report the case of a 9-year-old girl with no disease history who presented with otitis media, otorrhea, intracranial hypertension syndrome, and paralysis of the VI cranial nerve contralateral to the lesion. A computed tomography scan of the skull and a brain magnetic resonance imaging revealed chronic otomastoiditis, petrous apicitis, and thrombosis of the transverse and sigmoid sinus, the jugular bulb, and the right internal jugular vein. She received antibiotics and surgical treatment.

This case shows the spectrum of intra and extracranial complications associated with acute otitis media in the antibiotic era. The physical examination allows early identification of intracranial hypertension with signs such as papilledema and sixth contralateral nerve palsy as an unusual finding.

Keywords: Otitis media; intracranial hypertension; mastoiditis; petrositis; sinus thrombosis, intracranial; *abducens nervus* diseases.

La otitis media aguda es una infección frecuente en la infancia (1) y, aunque se estima que sus complicaciones son menos frecuentes en la era antibiótica, estas pueden ser fatales (2,3). Cuatro de cada 100 niños con otitis media en los países en desarrollo presentan complicaciones (3).

Se reporta el caso de una niña con otitis media derecha complicada con colesteatoma, mastoiditis, apicitis petrosa, trombosis ipsilateral de los senos transversos y sigmoide con extensión a la yugular interna, síndrome de hipertensión intracraneal y parálisis del VI nervio craneal contralateral a la otitis.

Presentación del caso

Se trata de una niña de nueve años de edad, migrante venezolana, residente en Colombia y sin afiliación al sistema de salud, que fue llevada al servicio de urgencias con fiebre de 40 °C de ocho días de evolución, cefalea, vómito,

Recibido: 03/08/20
Aceptado: 03/12/20
Publicado: 14/12/20

Citación:

Leiva LM, Delgado H, Holguín LV, Rojas C. Complicaciones de la otitis media con parálisis del sexto par craneal contralateral en pediatría. *Biomédica*. 2021;41:218-24.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5763>

Correspondencia:

Luz Miriam Leiva, Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario del Valle, Calle 5 No 36-08, primer piso, Cali, Colombia
Teléfono: (572) 620 6000, extensión 1541
luz.leiva@correounivalle.edu.co

Contribución de los autores:

Luz Miriam Leiva: recolección de datos y revisión de la literatura
Hamilton Delgado: evaluación, interpretación y descripción de imágenes diagnósticas
Leidy Holguín: recolección de datos y revisión de la literatura
Christian Rojas: concepción y diseño, análisis e interpretación de los datos
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

Financiación:

No se recibieron recursos económicos para esta publicación.

Conflicto de intereses:

Los autores no tienen conflicto de intereses.

otalgia y otorrea derecha, sin síntomas respiratorios. Había recibido ampicilina e ibuprofeno ambulatoriamente durante cuatro días, sin prescripción médica. A los seis años fue sometida a amigdalectomía, tenía el esquema de vacunación completo para su edad, y no registraba otros antecedentes médicos.

El examen físico reveló otorrea derecha y eritema peritimpánico, y en la otoscopia izquierda no se observaron alteraciones. Se palpaban adenomegalias submandibulares y cervicales bilaterales menores de 1 cm y no tenía signos meníngeos. Se inició el tratamiento antibiótico con ampicilina-sulbactam por vía intravenosa (100 mg/kg por día).

En los exámenes de laboratorio de ingreso, se reportó leucocitosis de 22.000 por mm^3 , elevación de la proteína C reactiva en 58 mg/L, y no se registró disfunción hepática o renal.

Durante las primeras horas de observación en el servicio de urgencias, la paciente manifestó diplopía y, en el examen de oftalmología, se encontró restricción para la abducción del ojo izquierdo indicativa de parálisis del nervio motor ocular externo (*abducens nervus*) (figura 1). Además, el fondo de ojo evidenciaba papiledema bilateral, aunque no presentaba alteración sensitiva facial en la distribución del nervio trigémino, y la evaluación de los otros pares craneales fue normal.

Ante los signos de hipertensión intracraneal, se ordenó una tomografía computarizada de cráneo, simple y con contraste, la cual incluyó cortes axiales de 3 mm de espesor.

En el lado derecho, se encontró trombosis aguda en el seno transversal que se extendía al agujero yugular y, hasta donde se veía, a la vena yugular interna. En los senos paranasales, se observó engrosamiento mucoso concéntrico de ambos senos maxilares y de las celdillas etmoidales, con nivel hidroaéreo en el seno maxilar del lado derecho y signos de sinusitis crónica agudizada. El engrosamiento del seno esfenoidal en el lado derecho era mínimo y se observaron secreciones que ocupaban todo el oído medio y las celdillas mastoideas del lado derecho, hallazgos que se relacionan con otomastoiditis aguda. La diferenciación de la sustancia gris y la sustancia blanca era adecuada y no se registraban lesiones intraaxiales ni extraaxiales, como tampoco realce anormal después de la administración del medio de contraste (figura 2).



Figura 1. A) La mirada a la derecha es normal y, por lo tanto, el músculo recto lateral derecho se encuentra indemne. **B)** Se aprecia parálisis del músculo recto lateral izquierdo lo cual limita la mirada externa izquierda.

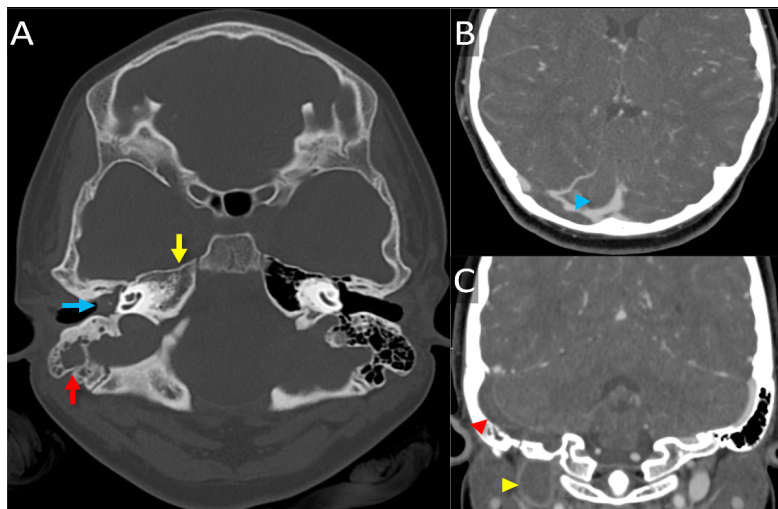


Figura 2. Tomografía computarizada de cráneo. **A.** Imágenes axiales en ventana ósea que muestran ocupación líquida de la cavidad timpánica (flecha azul) y de las mastoides (flecha roja) del lado derecho, así como alteración en la morfología y ocupación de las celdillas del ápex petroso derecho (flecha amarilla). **B.** y **C.** Imágenes axiales y coronales después del contraste que revelaron un defecto de opacificación central por trombosis aguda del seno transverso (cabeza de flecha azul), del sigmoide (cabeza de flecha roja) y del bulbo yugular (cabeza de flecha amarillo) del lado derecho.

Considerando que se presentaba una otitis media aguda complicada, se cambió el antibiótico a vancomicina (80 mg/kg por día) y ceftriaxona (100 mg/kg por día) y, dada la trombosis extensa de los senos derales, se inició anticoagulación con enoxaparina (1 mg/kg cada 12 horas).

Los síntomas de hipertensión intracraneal persistían, por lo que en la Unidad de Neurocirugía Pediátrica se indicó administrarle acetazolamida (250 mg/día). Se practicó una resonancia magnética cerebral de 1,5 T en secuencias convencionales de forma simple y tras la administración de medio de contraste. Con este estudio se verificó una sinusitis crónica agudizada en ambos senos maxilares y etmoidales, y en el lado derecho, otomastoiditis aguda, apicitis petrosa, y trombosis de los senos sigmoides y transverso con extensión a la yugular interna; no había compromiso del seno cavernoso (figura 3).

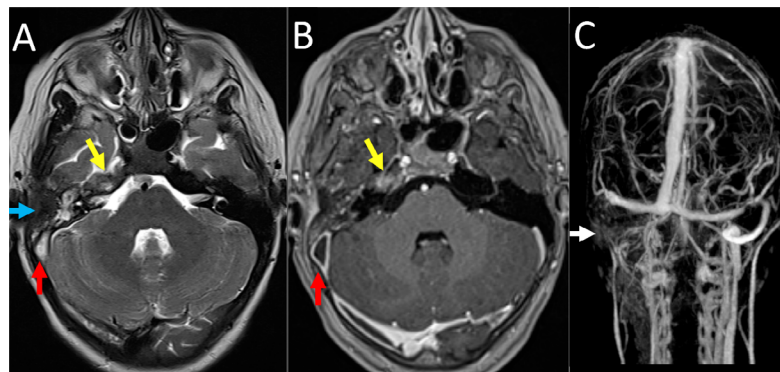


Figura 3. Resonancia magnética cerebral. **A.** y **B.** Cortes axiales ponderados en T2 y T1 después del contraste que revelaron cambios inflamatorios en el ápex petroso derecho (flecha amarilla) y en la cavidad timpánica (flecha azul) del lado derecho, indicativos de apicitis petrosa y otomastoiditis. Nótese la ocupación del seno sigmoide (flecha roja), por trombosis. **C.** Angiografía venosa en forma de “tiempo de vuelo” (time of flight, TOF) que evidenció ausencia de flujo en el seno transverso, el sigmoide y la vena yugular interna en el lado derecho, por trombosis venosa aguda (flechas blancas).

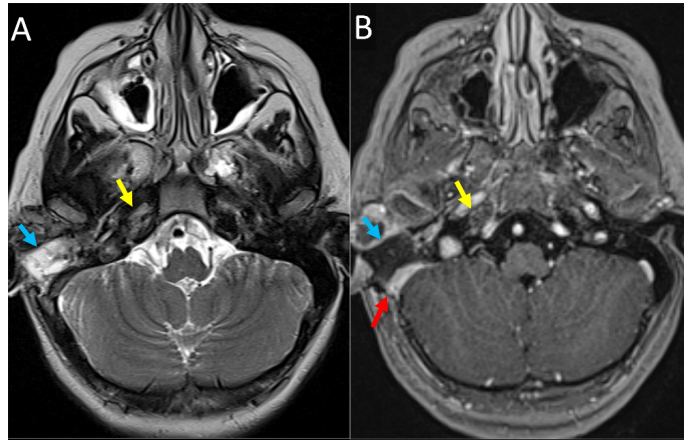


Figura 4. Resonancia magnética cerebral de control en el noveno día posquirúrgico. **A.** y **B.** Cortes axiales potenciados en T2 y T1 después del contraste, que evidenció cambios posquirúrgicos por mastoidectomía derecha (flecha azul) con disminución de los cambios inflamatorios en el ápex petroso (flecha amarilla). Nótese la recanalización parcial del seno sigmoideo derecho (flecha roja).

Se hicieron estudios para descartar inmunodeficiencias primarias y secundarias, trombofilia o enfermedades autoinmunitarias. El ecocardiograma fue normal y la prueba de RT-PCR para el SARS-CoV2 fue negativa.

Los especialistas de Neurootología recomendaron la intervención quirúrgica; se optó por una resección amplia del temporal combinada con una técnica abierta, es decir, mastoidectomía radical y meatoconchoplastia.

Durante el procedimiento, se halló un colesteatoma en el oído medio con gran extensión al retrotímpano; el seno sigmoideo se encontraba dehiscente en los tercios superior e inferior, con secreción purulenta. Ante estos hallazgos, los infectólogos decidieron continuar la administración de vancomicina, suspender la ceftriaxona e iniciar el cefepime (130 mg/kg/día). El tratamiento antibiótico y de anticoagulación se extendió hasta completar seis semanas.

En la resonancia magnética cerebral con contraste realizada nueve días después del procedimiento quirúrgico, se evidenció regresión de los signos inflamatorios en las celdillas mastoideas y el ápex petroso, y recanalización de la trombosis en los senos venosos y la yugular interna (figura 4). Además, hubo resolución de los síntomas de hipertensión intracraneal. Sin embargo, a los dos meses del ingreso hospitalario la parálisis del VI nervio craneal persistía.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de la paciente y el aval del Comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Universidad del Valle, CIREH (código RC 005-020).

Discusión

Se presenta el caso de una paciente de nueve años con un amplio espectro de complicaciones intracraneales por otitis media aguda, como hipertensión intracraneal y trombosis de los senos duros, y complicaciones extracraneales, como colesteatoma, mastoiditis crónica, apicitis petrosa y trombosis venosa yugular.

La alta prevalencia de otitis media aguda en la infancia y sus potenciales complicaciones (4) requieren el examen neurológico completo de rutina para detectar el compromiso de los pares craneales y la presencia de meningitis e hipertensión intracraneal (3,5,6).

En los pacientes con signos clínicos de compromiso neurológico, se requieren estudios de neuroimágenes (5) para establecer tempranamente si hay complicaciones intracraneales y extracraneales (7). La tomografía computarizada es el estudio inicial de elección para evaluar la afectación ósea y extracraneal, así como la mayoría de las complicaciones intracraneales. La resonancia magnética cerebral se aconseja para una mejor localización y descripción de las complicaciones intracraneales (8), hallazgos que son relevantes para optar por el tratamiento conservador o el quirúrgico.

El síndrome de Gradenigo es una rara complicación de la otitis media en la era antibiótica (9), el cual se caracteriza por otorrea, parálisis del VI par craneal ipsilateral y dolor en la inervación facial del V par craneal debido a la otitis media que compromete el ápex petroso (5); también, se ha reportado trombosis de los senos venosos asociada con este síndrome (5,10) y papiledema bilateral (11).

En este caso, la paciente presentaba otitis media con otorrea, parálisis del VI par craneal (contralateral), aunque sin alteración sensitiva en el territorio del nervio trigémino. En la resonancia magnética cerebral se confirmó la presencia de otomastoiditis, apicitis petrosa y trombosis ipsilateral de los senos venosos cerebrales con extensión a la vena yugular interna.

Este caso puede confundirse fácilmente con el síndrome de Gradenigo, sin embargo, no toda apicitis petrosa es indicativa del síndrome. Recientemente, se definieron los criterios clasificatorios de este síndrome en tres categorías: clásica, incompleta y mimética (5). Con base en estas, se pudo aclarar que este caso no cumplía con los criterios diagnósticos del síndrome de Gradenigo, pues no basta con la presencia de apicitis petrosa, sino que debe acompañarse de parálisis del VI par craneal ipsilateral o dolor facial en la zona inervada por el nervio trigémino, lo que estaba ausente en esta paciente.

En el síndrome de Gradenigo, la parálisis del VI par es ipsilateral a la apicitis petrosa; también, se han descrito casos de compromiso bilateral del VI par (5,12), pero no así de compromiso contralateral del nervio motor ocular externo. En un reporte de caso reciente que describe las manifestaciones oculares del síndrome, si bien se informa de la presencia de papiledema bilateral, la parálisis del VI par es constantemente ipsilateral con respecto a la otomastoiditis (11).

El compromiso de este nervio se explica por el contacto del ápex petroso con la porción del VI par craneal dentro del canal de Dorello en su trayecto por debajo del ligamento petroclival, que está expuesto a procesos inflamatorios (13). Además, es importante estudiar el mimetismo del síndrome de Gradenigo (5) y otras causas de parálisis del nervio motor ocular externo.

En este caso, se descartó trombofilia e inmunodeficiencias, y la parálisis del VI par se atribuyó a la hipertensión intracraneal, que puede desplazar el tronco encefálico hacia abajo, provocando el estiramiento excesivo del nervio *abducens* desde su emergencia, cuando atraviesa la cisterna prepontina (13).

En este caso, se presentó trombosis de la vena yugular interna, sin embolia séptica y sin que se hubiera documentado la presencia de algún microorganismo causal, razón por la cual no calificaba como síndrome de Lemierre de origen otogénico (14,15).

Entre las limitaciones del reporte, debe mencionarse el que no se tomaron hemocultivos, pues la paciente recibió antibiótico ambulatoriamente y desde el ingreso hospitalario, por lo tanto, no se aisló ningún microorganismo. Tampoco, se practicó una punción lumbar al considerar que existía riesgo por la extensa trombosis y por la anticoagulación. Por otra parte, no se pudo hacer el seguimiento ambulatorio de la paciente por su condición de migrante y el hecho de no estar afiliada al sistema de salud.

Conclusión

Este caso ilustra un espectro de complicaciones intracraneales y extracraneales de la otitis media aguda en niños en la era antibiótica. Se recomienda hacer un interrogatorio y un examen físico completo que permitan la detección precoz de la hipertensión intracraneal, con signos como el papiledema y la parálisis del VI par contralateral como hallazgo inusual. Además, deben practicarse estudios de neuroimágenes con contraste en aquellos pacientes con manifestaciones neurológicas, para detectar las complicaciones potencialmente fatales de la otitis media aguda.

Agradecimientos

A la Unidad de Investigación e Innovación del Hospital Universitario del Valle.

Referencias

- Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, Glujovsky D, Mazzoni A, Fayad A, *et al.* Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:1062-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.05.014>
- Penido N de O, Chandrasekhar SS, Borin A, Maranhão AS de A, Gurgel Testa JR. Complications of otitis media - a potentially lethal problem still present. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82:253-62. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.04.007>
- Hutz MJ, Moore DM, Hotaling AJ. Neurological complications of acute and chronic otitis media. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:1-7. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0817-7>
- Mattos JL, Colman KL, Casselbrant ML, Chi DH. Intratemporal and intracranial complications of acute otitis media in a pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78:2161-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.09.032>
- McLaren J, Cohen MS, El Saleeby CM. How well do we know Gradenigo? A comprehensive literature review and proposal for novel diagnostic categories of Gradenigo's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;132:109942. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.109942>
- Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Jaén A, Bodegas-Canora I, Rodríguez-Cuitino LA, Hernández-Calvín FJ. Síndrome de Gradenigo: importancia de la exploración general. *An Pediatr.* 2011;75:205-6.
- Özkaçmaz S. Acute otitis media associated with Gradenigo syndrome and transverse sinus thrombosis: A case report. *J Int Med Res.* 2019;47:1348-52. <https://doi.org/10.1155/2020/9439184>
- Pont E, Mazón M. Indications and radiological findings of acute otitis media and its complications. *Acta Otorrinolaringol.* 2017;68:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2017.01.008>
- Rossi N, Swonke ML, Reichert L, Young D. Gradenigo's syndrome in a four-year-old patient: A rare diagnosis in the modern antibiotic era. *J Laryngol Otol.* 2019;133:535-7. <https://doi.org/10.1017/S0022215119001026>
- Colpaert C, van Rompaey V, Vanderveken O, Venstermans C, Boudewyns A, Menovsky T, *et al.* Intracranial complications of acute otitis media and Gradenigo's syndrome. *B-ENT.* 2013;9:151-6.
- Costa JV, João M, Guimarães S. Bilateral papilledema and abducens nerve palsy following cerebral venous sinus thrombosis due to Gradenigo's syndrome in a pediatric patient. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100824>

12. Young K, Park CS. Petrositis with bilateral abducens nerve palsies complicated by acute otitis media. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014;7:59-62. <https://doi.org/10.3342/ceo.2014.7.1.59>
13. Azarmina M, Azarmina H. The six syndromes of the sixth cranial nerve. *J Ophthalmic Vis Res*. 2013;8:160-71.
14. Redaelli de Zinis LO, Gasparotti R, Campovecchi C, Annibale G, Barezzani MG. Internal jugular vein thrombosis associated with acute mastoiditis in a pediatric age. *Otol Neurotol*. 2006;27:937-44. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000226314.20188.8a>
15. Olbrich P, Croche-Santander B, Neth O, Santaella-Obando I. Variante otogénica del síndrome de Lemierre. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:342-4. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.08.014>

Reporte de caso

Vasoconstricción cerebral fatal, presentación inusual de una enfermedad inusual

Hernán Bayona^{1,2}, María Camila Valencia¹, Angélica Peña¹, Natalia Ramírez¹, Carlos Martínez^{1,2}

¹ Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

² Centro de ACV, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible se produce por la constricción variable, segmentaria y multifocal, de las arterias cerebrales y, generalmente, es de curso benigno. Se describe el caso de una mujer de 49 años que consultó por cefalea, síntomas visuales y convulsiones; tres días después, presentaba áreas de vasoconstricción en, por lo menos, dos territorios vasculares y dos segmentos de las mismas arterias.

Fue internada en la unidad de cuidados intensivos para controlarle la presión arterial y recibir tratamiento médico. Tuvo una evolución tórpida y, en el séptimo día de hospitalización, desarrolló edema cerebral maligno, tras lo cual ocurrió la muerte cerebral. Se inició entonces el plan de donación de órganos y, posteriormente, se practicó una autopsia guiada del cerebro. El estudio de patología descartó vasculitis y reveló áreas de hemorragia en la convexidad cerebral.

Se discuten los aspectos más relevantes de los casos con evolución fulminante informados en la literatura científica. El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible se asocia con resultados fatales cuando los pacientes tienen una deficiencia neurológica focal, la neuroimagen inicial muestra alteraciones y hay un deterioro clínico rápido. Es importante conocer los factores asociados con un mal pronóstico, y establecer estrategias tempranas de intervención y prevención.

Palabras clave: accidente cerebrovascular; hemorragia cerebral; vasoconstricción; mortalidad; pronóstico.

Fatal reversible cerebral vasoconstriction syndrome: An unusual presentation of a rare disease

The reversible cerebral vasoconstriction syndrome is a variable, segmental, and multifocal constriction of brain arteries, usually with a benign course.

We describe the case of a 49-year-old woman who presented with headaches, visual symptoms, and seizures. Three days after admission, vasoconstriction areas were found in at least two vascular territories in two segments of the same arteries.

The patient was admitted to the intensive care unit where her blood pressure was monitored and she received medical treatment. Surprisingly, the patient presented an unpredicted evolution in developing malignant cerebral edema on the seventh day after admission. She then suffered brain death and was taken to organ donation. A guided nervous system necropsy was later performed. The pathology discarded vasculitis and exhibited hemorrhage areas in the cerebral convexity.

Herein, we discuss the most relevant aspects of cases with fulminant evolution reported in the literature. The reversible cerebral vasoconstriction syndrome is usually associated with fatal outcomes when patients exhibit focalization, their first neuroimaging typically shows disturbances, and a rapid clinical deterioration occurs. It is crucial to identify factors linked to poor prognosis and set intervention strategies and early prevention.

Key words: stroke; brain hemorrhage; vasoconstriction; mortality; prognosis.

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible se produce por una vasoconstricción variable, segmentaria y multifocal, de las arterias cerebrales (1).

Esta condición patológica es más común en mujeres entre los 10 y los 76 años, con un pico a los 42 años (2). Hasta en el 70 % de los pacientes puede haber factores precipitantes (3), entre los cuales se han mencionado estrés emocional y físico, actividad sexual, puerperio, trauma, maniobra de Valsalva, y uso de sustancias vasoactivas o de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (4-6).

Recibido: 13/08/20
Aceptado: 28/01/21
Publicado: 16/02/21

Citación:

Bayona H, Valencia MC, Peña A, Ramírez N, Martínez C. Vasoconstricción cerebral fatal, presentación inusual de una enfermedad inusual. *Biomédica*. 2021;41:225-33.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5774>

Correspondencia:

Hernán Bayona, Departamento de Neurología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Calle 119 No 7-75, piso 7, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (318) 331 9589
hernan.bayona@fsfb.org.co

Contribución de los autores:

Hernán Bayona: concepción de la idea, recolección de la información, redacción del manuscrito y elaboración de las imágenes
María Camila Valencia, Angélica Peña y Carlos Martínez: revisión bibliográfica y redacción del manuscrito
Natalia Ramírez: revisión bibliográfica, consecución de imágenes y redacción del manuscrito

Financiación:

Los autores no recibieron financiación para esta publicación.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Los hallazgos clínicos son diversos, pero se sabe que la forma más común de presentación clínica es la cefalea “en trueno” (7). La principal herramienta diagnóstica es la angiografía cerebral, considerada la prueba de referencia, aunque no es el único estudio de imagenología que se puede utilizar como método de evaluación (3,8).

A pesar de que muchos casos se resuelven de forma espontánea, algunos pacientes pueden desarrollar complicaciones como hemorragia, convulsiones e infartos cerebrales (3), e incluso, se han reportado casos fatales asociados con este síndrome (9-12).

Se presenta el caso de una paciente que falleció. Se describe la secuencia de eventos clínicos que llevaron a su muerte, haciendo énfasis en aquellos factores que deben alertar sobre un posible curso fulminante.

Presentación del caso

Se trata de una paciente de 49 años, diestra, que consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de dos horas de evolución de cefalea pulsátil de inicio súbito en la región occipital, con intensidad de 10/10 en la escala análoga visual, acompañada de náuseas sin emesis, fotofobia, fosfenos, visión borrosa, mala diferenciación de las figuras, diaforesis y parestesias de las manos.

Como antecedente, la paciente refirió haber sufrido de migraña desde hacía más de 30 años, la cual se trataba con propanolol de 40 mg tomado diariamente de forma profiláctica; ocasionalmente, tomaba naproxeno. Tenía alergia a los medios de contraste yodados y un hermano había sufrido un aneurisma cerebral.

A su ingreso a urgencias, su presión arterial era de 154/88 mm Hg, con modulación del dolor en 5/10 en la escala análoga visual. Una hora y media después de su admisión, presentó una crisis convulsiva con desviación de la mirada hacia la izquierda, movimientos tónico-clónicos en los miembros superiores y mordedura de la lengua.

Se le practicó una tomografía computarizada (TC) cerebral simple por sospecha de hemorragia subaracnoidea, cuyos resultados fueron normales (figura 1A). Al regreso del Servicio de Radiología, presentó una nueva crisis que duró dos minutos y se trató con 5 mg intravenosos de diazepam y un bolo de ácido valproico de 20 mg/kg. Se tomó una glucometría en la que se registró un valor de 155 mg/dl.

El examen general fue normal; en cuanto al estado neurológico, la paciente estaba despierta, orientada en las tres esferas, con pupilas reactivas de 3 mm la derecha y de 4 mm la izquierda, con limitación para mirar hacia arriba, sin alteraciones en el fondo de ojo y sin signos focales ni meníngeos.

En el hemograma de ingreso, se reportó un valor de 29.000 leucocitos por mm³, 70 % de neutrófilos, 25 % de linfocitos, 390.000 plaquetas, un índice internacional normalizado (IIN) de 1,03 con tiempo parcial de tromboplastina (TPT) de 28,1-28,6 s, sodio de 140 y potasio de 4 mEq/L (cuadro 1).

Ante la sospecha de trombosis de senos venosos cerebrales o disección vascular arterial, y dada la cefalea “en trueno”, las crisis convulsivas y los sutiles hallazgos neurológicos focales, se tomó una resonancia magnética (RM) cerebral a las 18 horas del ingreso, la cual reveló una hemorragia subaracnoidea en la convexidad de ambos hemisferios, sin cambios arteriales o venosos ni aneurismas (figuras 1, B y C).

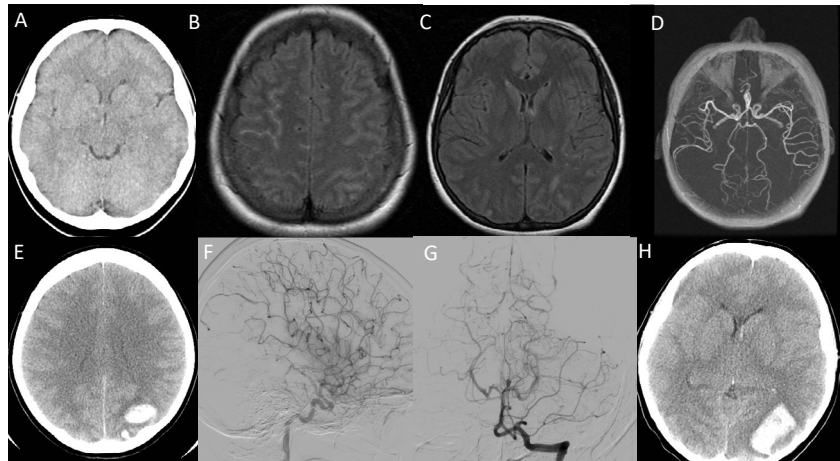


Figura 1. Estudios de neuroimágenes. **A.** Tomografía computarizada cerebral simple, reportada como normal. **B-C.** Resonancia magnética cerebral en la que se evidenció una hemorragia subaracnoidea en la convexidad de ambos hemisferios, sin cambios arteriales o venosos, ni aneurismas. **D.** Angiografía por resonancia cerebral con hemorragia subaracnoidea frontal bilateral y hallazgos de leucoencefalopatía posterior reversible. **E.** Tomografía computarizada de control en que se evidenció una nueva hemorragia intraparenquimatosa parieto-occipital izquierda. **F-G.** Panangiografía cerebral en la que se observó áreas de adelgazamiento con dilatación de los vasos sanguíneos, principalmente de la circulación posterior y anterior. **H.** Tomografía computarizada de control con nueva área de sangrado occipital izquierdo más superior, con drenaje a ventrículos, importante edema de las cisuras y compromiso principalmente de la fosa posterior

Cuadro 1. Resultado de los exámenes de laboratorio

Hemograma	Leucocitos: 29.000/mm ³ Neutrófilos: 70 % Linfocitos: 25 % Plaquetas: 390.000
Tiempos de coagulación (s)	TP:10,7/11; INR: 1,03 TPT: 28,1/28,6
Electrolitos (mEq/L)	Sodio: 140 Potasio: 4 Magnesio: 1,69 Calcio: 8,9
Complemento (mg/dl)	C3: 137 C4: 7,6
Anticuerpos	anti-ADN de 13 anti-RNP de 1,5 anti-SSA de 8,9 anti-SSB de 2,5 ANA positivos en 1/160 c-ANCA, p-ANCA: (-)

TP: tiempo de protrombina; INR: *International Normalized Ratio*;
TPT: tiempo parcial de tromboplastina; anti-RNP: anticuerpos antirribonucleoproteína; anti-SSA: anticuerpos antisíndrome de Sjögren relacionados con el antígeno A; anti-SSB: anticuerpos antisíndrome de Sjögren relacionados con el antígeno B; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: *Antineutrophil cytoplasmic antibodies*

La paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos, donde ingresó con una presión arterial de 118/83 mm Hg. Se inició la administración de 300 mg de oxcarbazepina cada 12 horas y clonazepam en caso de crisis. Al segundo día de la admisión, registraba 11.100 leucocitos por mm³ en el hemograma y no había deterioro de su función neurológica, pero su cefalea persistía, por lo que se inició la administración de hidromorfona.

Se tomó una angiografía por resonancia cerebral, en la cual se evidenció hemorragia subaracnoidea frontal bilateral y parietal izquierda, con hallazgos de leucoencefalopatía posterior reversible (figura 1D), por lo que se reinició el tratamiento con 40 mg de propranolol cada 12 horas. Al cuarto día, persistía la fotofobia sin otros síntomas asociados. Entonces, se solicitaron pruebas de antifosfolípidos, IgG, IgM, perfil de antígeno nuclear extraíble total, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos c-ANCA y p-ANCA, anticuerpos anti-ADN y anticuerpos antinucleares (ANA), y niveles de complemento.

A las 20 horas, se presentó elevación de la presión arterial, por lo que se inició la administración de labetalol en bolos y se logró llevar la tensión arterial a 150/72 mm Hg. En la madrugada del quinto día, la cefalea aumentó con síntomas visuales de hemianopsia homónima derecha, motivo por el que se le administró analgesia y se ordenó una TC de control, la cual evidenció una nueva hemorragia intraparenquimatosa parieto-occipital izquierda (figura 1E).

Se le retiró el labetalol intravenosa de 1 mg/minuto y se ordenó una panangiografía cerebral, tomando todas las precauciones para la aplicación del medio de contraste yodado debido a su alergia. Se reportó un nuevo pico de dolor asociado con presión arterial de 173/70 mm Hg, por lo que se le aplicó hidromorfona en bolos, pero presentó episodios eméticos repetidos.

Se recibieron los siguientes resultados de laboratorio: complemento C3 de 137 mg/dl; C4 de 7,6 mg/dl; anti-ADN de 13 unidades; anticuerpos anti-RNP de 1,5 U/ml; anti-SSA de 8,9 unidades; anti-SSB de 2,5 unidades; niveles de magnesio de 1,69 mEq/L y de calcio de 8,9 mEq/L.

La panangiografía cerebral reveló áreas de adelgazamiento con dilatación de los vasos sanguíneos, principalmente de la circulación posterior y anterior (figuras 1, F-G). Se decidió iniciar la administración de 60 mg de nimodipino cada cuatro horas, lo que mejoró considerablemente la cefalea. Al sexto día, la cefalea y las náuseas disminuyeron; se reportaron ANA positivos de 1/160 y el magnesio se situó en 2,1 mEq/L; se suspendió la infusión de hidromorfona dada la mejoría clínica.

A pesar de su recuperación, súbitamente tuvo un episodio de somnolencia y anisocoria con pupila derecha de 3 mm e izquierda de 5 mm. Se le tomó inmediatamente una neuroimagen, en la que se apreció una nueva área de sangrado occipital izquierdo más superior, con drenaje a ventrículos, importante edema de las cisuras y compromiso de la fosa posterior principalmente (figura 1H).

La paciente fue intubada, sedada con midazolam y fentanilo, y se le administró un bolo de 2 g/kg de manitol y 24 mg intravenosos de dexametasona. Una hora después, presentó posturas de descerebración del lado izquierdo, hiperventilación y pupilas fijas, sin mejoría con las maniobras de reanimación, incluida la infusión de solución salina hipertónica. En la evaluación de los neurocirujanos, se consideró que la paciente no se beneficiaría de una craniectomía descompresiva.

Al séptimo día se le practicaron dos pruebas de apnea, así como un electroencefalograma, que no registró actividad eléctrica cerebral, por lo que se diagnosticó muerte cerebral y se activó el programa de donación de órganos. La autopsia guiada del sistema nervioso central se hizo después de obtener el consentimiento informado para ambos procedimientos, así como para la publicación del caso.

El resultado de la autopsia registró un peso encefálico de 1.600 g (valor normal: 1.250 a 1.400 g), con trombos en el seno longitudinal superior, sin aneurismas en el polígono de Willis, con hemorragias biparietales en la vecindad del seno longitudinal superior, extensa hemorragia tétoro-occipital izquierda de 3 x 1,7 x 1,2 cm y otra más lateral de 3 x 2 x 2 cm con extensión al sistema ventricular. No presentaba hemorragias en el tallo cerebral, pero sí en la hipófisis con áreas de infarto. En las arterias se encontró hialinización de la íntima, sin infiltrado inflamatorio ni necrosis fibrinoide, como tampoco depósito de material rojo Congo (figura 2). En el examen de los vasos sanguíneos cerebrales no se encontró vasculitis ni cualquier otra vasculopatía del sistema nervioso central.

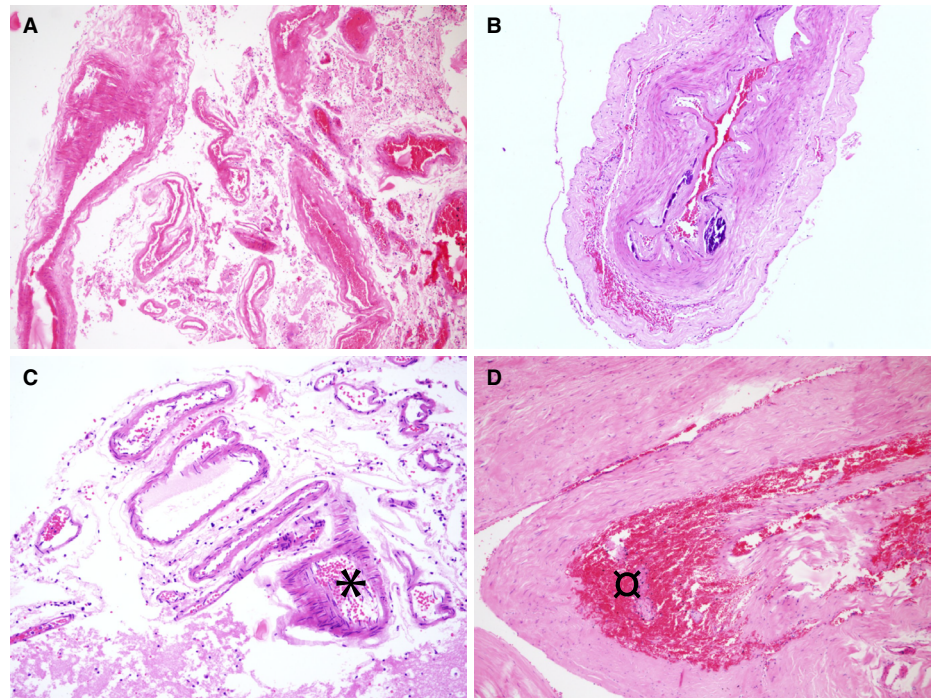


Figura 2. Resultados de la autopsia, microscopía simple. **A.** Cortes de la arteria cerebral posterior que no muestran vasculitis. Hematoxilina y eosina, 10X. **B.** Arteria vertebral normal. Hematoxilina y eosina, 20X. **C.** Vasos arteriales leptomeníngeos sin vasculitis, pero con foco vecino de hemorragia cortical (*). Hematoxilina y eosina, 10X. **D.** Corte de la duramadre con fondo hemorrágico (□). Hematoxilina y eosina, 20X.

Discusión

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible se caracteriza por una cefalea intensa que puede acompañarse de síntomas neurológicos; en los estudios de neuroimágenes se evidencia contracción segmentaria de las arterias cerebrales que se resuelve de forma espontánea en tres meses, aproximadamente (13).

Suele ser benigno y tiene una baja tasa de reincidencia, por lo que el mal pronóstico y la muerte se han documentado en pocas ocasiones, siendo el grado de vasoconstricción un valor predictivo de complicaciones (14). Entre el 78 y el 90 % de los individuos tiene un excelente pronóstico (11,15,16), aunque, aproximadamente, un tercio de los pacientes puede desarrollar accidentes isquémicos o hemorrágicos o edema cerebral reversible. El 71 % de los pacientes no evidencia ningún grado de discapacidad y el 29 % queda con discapacidades (10). A pesar de su curso benigno, en los estudios de series de pacientes se ha documentado una mortalidad entre el 2 y el 5 % (11,15).

Aunque la fisiopatología no es clara, se han postulado diferentes teorías, entre ellas, la alteración del tono arterial por disfunción del sistema parasimpático, la disfunción endotelial y de las células T que median la vasoconstricción e, incluso, factores inmunológicos y bioquímicos que generan un aumento abrupto de la tensión arterial y estrés oxidativo, así como la influencia de hormonas como el estrógeno (14,17).

El síndrome se presenta más comúnmente en mujeres entre los 20 y los 50 años de edad (18,19), en personas con antecedentes de migraña, así como en quienes usan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (20). La presencia de vasoconstricción se ha descrito durante el embarazo tardío y entre la primera y tercera semanas posteriores al parto (4,16,21), por lo que el embarazo parece ser la condición clínica más comúnmente relacionada y, la primera semana después del parto, la etapa de mayor riesgo, reportándose en esta una mayor tasa de mortalidad (2).

En este caso, se trató de una mujer hispana de 49 años con migraña como único antecedente, quien tuvo una evolución tórpida que rápidamente progresó hasta el desenlace fatal. La presentación clínica más frecuente es la cefalea intensa reciente o cefalea “en trueno” (10), siendo este el primer síntoma anotado en la mayoría de pacientes (22). La paciente presentó cefalea “en trueno” de difícil control relacionada con picos de hipertensión arterial sistémica.

Los síntomas focales asociados con la localización de la vasoconstricción o la lesión vascular (accidente cerebrovascular, edema focal y hemorragia) ocurren entre el 8 y el 43 % de los pacientes (11), en tanto que, en los sujetos con desenlace fatal, los síntomas focales suelen ser más comunes en la enfermedad monofásica y representan un marcador de mal pronóstico (12,16). La progresión rápida del síndrome es extremadamente inusual, pero los hallazgos de la TC y, posteriormente, de la angiografía convencional, pueden llegar a confirmar una vasoconstricción cerebral grave en algunos casos, lo que se asocia con un mal pronóstico o con el curso fatal (16).

En general, las imágenes de diagnóstico inicial es la TC por su facilidad de acceso en los servicios de urgencias y por su utilidad para descartar hemorragias cerebrales (3), siendo la mayoría de resultados normales (21-24). Otra modalidad de imagen diagnóstica que se usa con frecuencia es la resonancia magnética simple o con contraste, la cual ayuda a diferenciar procesos inflamatorios o infecciosos, así como una disección arterial cervical (condición asociada con este síndrome) (3). La prueba de referencia en esta condición es la angiografía de sustracción digital, con una sensibilidad del 100 % (14), la cual permite visualizar especialmente la vasoconstricción, por lo que debe reservarse para los casos más sospechosos o cuando hay un empeoramiento del cuadro clínico (3), aunque los resultados pueden ser negativos en las fases iniciales (25).

A pesar de las múltiples opciones diagnósticas, algunos pacientes no llegan a presentar alteraciones (3). No obstante, puede haber hallazgos anormales, siendo los más comunes la hemorragia subaracnoidea de la convexidad, la hemorragia cerebral, el infarto o el edema (23). En cuanto a la resonancia magnética cerebral, esta revela hemorragia subaracnoidea en la convexidad en 20 a 25 % de los pacientes, con hemorragia intracerebral parenquimatosa en 6 a 10 % de ellos (24). Debido a la hipoperfusión y al curso tardío de la enfermedad, los infartos cerebrales se evidencian en territorios limítrofes entre la circulación anterior y la posterior (21). La resonancia inicial

en este caso evidenció una hemorragia subaracnoidea de la convexidad cerebral, sin aneurisma; la angiografía por resonancia tampoco reveló lesiones visibles a pesar de los síntomas visuales y las crisis convulsivas. Por otra parte, la angiografía convencional mostró áreas de constricción y dilatación en la circulación anterior y la posterior (figuras 1, F y G).

Los casos que no se pueden confirmar por la presencia de signos de constricción en la angiografía, y dado el rápido declive en los casos fatales, son confirmados mediante la biopsia cerebral (23,26); o los hallazgos en la autopsia que excluyan otras condiciones como vasculitis, trombosis de las venas cerebrales o infecciones (24,27). En esta paciente, se hizo una autopsia del sistema nervioso central pensando que su enfermedad de base fuera una vasculopatía no inflamatoria ni sistémica, como es el caso de la vasoconstricción cerebral reversible.

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible puede confundirse con otras arteriopatías, principalmente con la angiitis primaria del sistema nervioso central, por su similitud en manifestaciones clínicas de cefalea, accidente cerebrovascular y alteraciones en la angiografía. Es importante establecer el diagnóstico desde las fases tempranas, ya que el tratamiento puede modificar el curso de estas enfermedades.

En Boston, Rocha EA, *et al.*, desarrollaron el puntaje RCVS₂, que va desde -2 hasta +10, como ayuda para el diagnóstico del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible. Para obtenerlo, se tienen en cuenta los siguientes factores: cefalea "en trueno", única o recurrente; compromiso de la arteria carótida supraclinoidea; factor desencadenante de la vasoconstricción; sexo, y hemorragia subaracnoidea. Se considera que un puntaje de 5 o más tiene una especificidad de 99 % y una sensibilidad de 90 % para diagnosticar este síndrome (28).

Los pacientes con desenlace fatal usualmente tienen un curso clínico diferente, con síntomas que progresan rápidamente, en lapsos de horas a días, e incluyen cefalea, signos focales y síntomas visuales, imágenes diagnósticas anormales tempranas con signos de infarto, edema cerebral simétrico y constricción arterial difusa, grave, segmentaria y multifocal. Algunos factores asociados con mal pronóstico, son el uso de glucocorticoides, el tratamiento intraarterial con vasodilatadores o la detección de infarto en la primera neuroimagen, así como signos de focalización y una progresión clínica rápida (29).

En la actualidad, no hay un tratamiento aceptado para este síndrome debido a la falta de estudios aleatorizados y a que, generalmente, los pacientes tienen una recuperación completa que no requiere ninguna intervención terapéutica. Sin embargo, se recomienda discontinuar los medicamentos vasoactivos, usar bloqueadores de los canales de calcio, magnesio, no utilizar esteroides, así como evitar la hipotensión. En los grandes estudios retrospectivos, se ha documentado, específicamente, que el tratamiento con esteroides se asocia con empeoramiento clínico, radiológico y angiográfico (29).

Conclusión

Los casos graves de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible suelen ser poco frecuentes, aunque se han reportado algunos en los que se presentan secuelas importantes e, incluso, la muerte. Estos casos suelen tener la misma presentación clínica que los de curso benigno,

es decir, cefalea “en trueno” en mujeres en embarazo o en puerperio y hemorragia subaracnoidea de la convexidad cerebral. Sin embargo, algunas características pueden predecir resultados menos favorables, como focalización, alteraciones en la neuroimagen inicial y declive clínico rápido. Aunque tales características no son específicas, es necesario plantear desde el primer momento la necesidad de un seguimiento más estricto para, además, brindar un tratamiento preventivo que disminuya el riesgo de tener mayores complicaciones.

Agradecimientos

Al Grupo de Investigación de Neurología de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Referencias

1. Choi HA, Lee MJ, Chung C-S. Cerebral endothelial dysfunction in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A case-control study. *J Headache Pain*. 2017;18:29. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0738-x>
2. Pilato F, Distefano M, Calandrelli R. Posterior reversible encephalopathy syndrome and reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Clinical and radiological considerations. *Front Neurol*. 2020;11:34. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00034>
3. Burton TM, Bushnell CD. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A diagnostic imaging review. *Stroke*. 2019;50:2253-8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024416>
4. Cappelen-Smith C, Calic Z, Cordato D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Recognition and treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19:21. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0460-7>
5. Koopman K, Teune LK, Laan M, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, De Keyser JD, *et al.* An often unrecognized cause of thunderclap headache: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Headache Pain*. 2008;9:389-91. <https://doi.org/10.1007/s10194-008-0068-0>
6. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 1: Epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *Am J Neuroradiol*. 2015;36:1392-9. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4214>
7. Bouvy C, Ackermans N, Maldonado-Slootjes S, Rutgers MP, Gille M. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome revealed by fronto-callosal infarctions. *Acta Neurol Belg*. 2020;120:1467-9. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01319-0>
8. Lee SH, Yun SJ, Choi YH. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting as subarachnoid hemorrhage: A rare cause of postpartum seizure. *Am J Emerg Med*. 2017;35:807.e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.12.021>
9. Chen SP, Yang AC, Fuh JL, Wang SJ. Autonomic dysfunction in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *J Headache Pain*. 2013;14:94. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-94>
10. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: Reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;146:34-44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00007>
11. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, *et al.* Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: Analysis of 139 cases. *Arch Neurol*. 2011;68:1005-12. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.68>
12. Robert T, Kawkabani Marchini A, Oumarou G, Uske A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome identification of prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:2351-7. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.08.014>
13. Lozupone E, Distefano M, Calandrelli R, Marca GD, Pedicelli A, Pilato F. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A severe neurological complication in postpartum period. *Neurol India*. 2020;68:192-8. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.279674>
14. Abadía L, Castañeda C, Méndez JA, Coral J, Zarco LA. Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible: revisión de tema. *Universitas Médica*. 2014;56:226-34.

15. Topcuoglu MA, Singhal AB. Hemorrhagic reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Features and mechanisms. *Stroke*. 2016;47:1742-7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013136>
16. Suchdev K, Norris G, Zak I, Mohamed W, Ibrahim M. Fulminant reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurohospitalist*. 2018;8:NP5-8. <https://doi.org/10.1177/1941874417692923>
17. Enríquez P, Ariza-Varón M, Enríquez MN, Navarro CE. Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible inducido por maniobra de Valsalva: reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurológica Colombiana*. 2020;36:81-6.
18. Pop A, Carbonnel M, Wang A, Josserand J, Auliac SC, Ayoubi J-M. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a patient presenting with postpartum eclampsia: A case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48:431-4. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.019>
19. Singhal AB. Cerebral vasoconstriction syndromes. *Top Stroke Rehabil*. 2004;11:1-6. <https://doi.org/10.1310/ATK7-QTP7-7NE2-5G8X>
20. Kunchok A, Castley HC, Aldous L, Hawke SH, Torzillo E, Parker GD, *et al*. Fatal reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Neurol Sci*. 2018;385:146-50.
21. Singhal AB, Bernstein RA. Postpartum angiopathy and other cerebral vasoconstriction syndromes. *Neurocrit Care*. 2005;3:91-7. <https://doi.org/10.1385/NCC:3:1:091>
22. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol*. 2012;11:906-17. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70135-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70135-7)
23. Sattar A, Manousakis G, Jensen MB. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:1417-21. <https://doi.org/10.1586/erc.10.124>
24. Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, Harker Rhodes C. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275:67-77. <https://doi.org/10.1007/s00404-006-0194-3>
25. Ducros A, Bousser M-G. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol*. 2009;9:256-67. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.187856>
26. Ducros A, Wolff V. The typical thunderclap headache of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and its various triggers. *Headache*. 2016;56:657-73. <https://doi.org/10.1111/head.12797>
27. Calado S, Vale-Santos J, Lima C, Viana-Baptista M. Postpartum cerebral angiopathy: Vasospasm, vasculitis or both? *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:340-1. <https://doi.org/10.1159/000080976>
28. Rocha EA, Topcuoglu MA, Silva GS, Singhal AB. RCVS(2) score and diagnostic approach for reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurology*. 2019;92:e639-47. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006917>
29. Valencia-Mendoza M, Ramírez-Rodríguez N, Vargas-Ávila N, Peña-Ortiz A, Corzo-Villamizar M, Serna-Ramírez L, *et al*. Fatal reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A systematic review of case series and case reports. *J Clin Neurosci*. 2019;70:183-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.014>

Reporte de caso

Pigmentación exógena por nitrato de plata: aspectos dermatológicos y toxicológicos, a propósito de un caso

Ángela Londoño, Camila Pérez, Rodrigo Restrepo, Nathalie Morales, Miguel Martínez, Daniela Morales

Grupo de Investigación, Universidad CES, Medellín, Colombia

La pigmentación exógena por nitrato de plata es una enfermedad poco frecuente, cuyas manifestaciones clínicas pueden aparecer años después del contacto, lo que en ocasiones dificulta su diagnóstico. Se caracteriza por la presencia de máculas o placas azul-grisáceas en la piel o las mucosas de la zona de contacto que, en ocasiones, son muy similares a las lesiones melanocíticas y al melanoma, sus principales diagnósticos diferenciales. Se reporta el caso de un paciente de Medellín, Colombia, con antecedentes familiares de melanoma y presencia de estas lesiones en todo el cuerpo.

Palabras clave: nitrato de plata; argiria; melanoma, informes de casos; Colombia.

Exogenous pigmentation by silver nitrate: Dermatological and toxicological aspects, case report

Exogenous pigmentation by silver nitrate is a rare disease whose clinical manifestations appear even years after the contact, making its diagnosis difficult on occasions. It is characterized by the presence of blue-gray macules or plaques on the skin or mucosa in the contact area, sometimes very similar to melanocytic lesions and melanoma, which constitute the main differential diagnosis.

We report the case of a male patient from Medellín, Colombia, with a family history of melanoma and the presence of these lesions throughout his body.

Keywords: Silver nitrate; argyria; melanoma; case reports; Colombia.

La pigmentación exógena por nitrato de plata es una enfermedad muy rara causada por el depósito de partículas de plata, con compromiso únicamente del estrato córneo de la epidermis. Las manifestaciones clínicas se pueden presentar incluso años después de la exposición a la plata de forma directa, ocupacional, por inhalación o ingestión (1). Pocos casos se han reportado en la literatura mundial, todos extrapolados de los de argiria cutánea localizada o generalizada.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de 25 años con antecedentes familiares en primer y segundo grado de consanguinidad afectados por melanoma, múltiples carcinomas basocelulares, escamocelulares y nevus displásicos. Consultó por presentar lesiones maculares de una semana de evolución, asociadas con sensación urente y prurito, que aparecieron inicialmente en el borde radial de la muñeca derecha y se extendieron al tórax, el abdomen, los brazos, las piernas, las palmas y las plantas, un día después del inicio del cuadro clínico. El paciente negó otros síntomas.

En el examen físico presentaba múltiples lesiones maculares, hiperpigmentadas, bien definidas, de forma variable y tamaño de 0,3 a 0,6 mm, y sin red de pigmento en la dermatoscopia (figura 1). Se sospechó un cuadro clínico de pigmentación exógena Vs. melanoma y se tomó una biopsia de una de las lesiones. En la histopatología se observó la presencia de glóbulos negro-café en la capa córnea de la epidermis, con discreto infiltrado linfocitario y paraqueratosis (figura 2). La tinción de Fontana-Masson fue positiva, en tanto que la de azul de Prusia y la detección del gen *SOX-10* fueron negativas.

Recibido: 10/11/20
Aceptado: 02/02/21
Publicado: 16/02/21

Citación:
Londoño Á, Pérez C, Restrepo R, Morales N, Martínez M, Morales D. Pigmentación exógena por nitrato de plata: aspectos dermatológicos y toxicológicos, a propósito de un caso. *Biomédica*. 2021;41:234-9.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5876>

Correspondencia:
Daniela Morales, Calle 40 B No 15-73, Medellín, Colombia
Teléfono: (301) 209 8370
danielamoralesrpo2@gmail.com

Contribución de los autores:
Rodrigo Restrepo: descripción histológica
Todos los autores participaron en la descripción clínica del caso, y en la redacción y revisión del manuscrito.

Financiación:
No hubo financiamiento.

Conflicto de intereses:
Los autores declaran que no tienen intereses en conflicto.

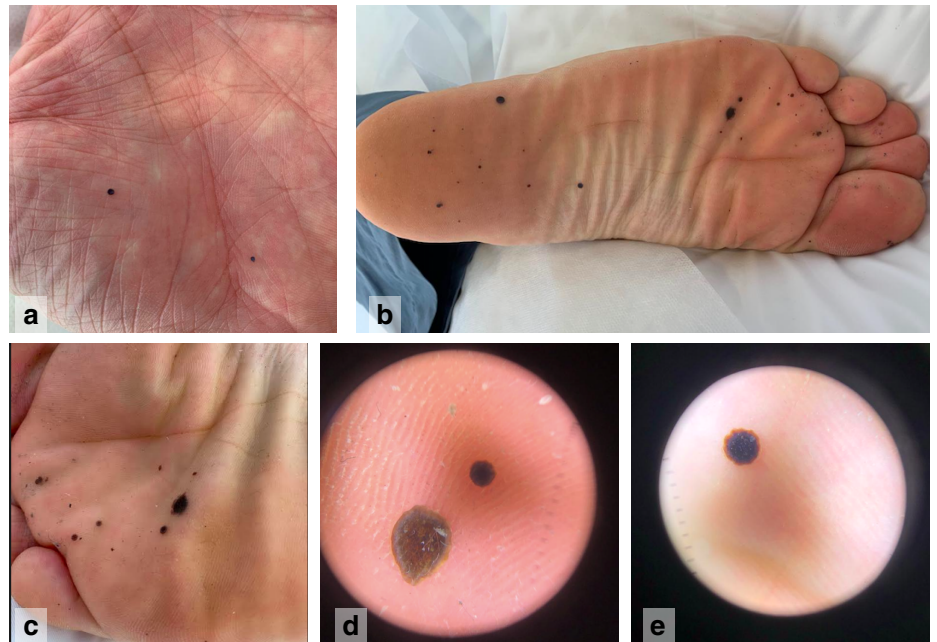


Figura 1. (a) Maculas cafées, múltiples y bien definidas en la palma de la mano izquierda. (b-c) Máculas cafées, múltiples y bien definidas en la planta izquierda. (d-e) Mácula hiperpigmentada, bien definida, sin red de pigmento en la dermatoscopia

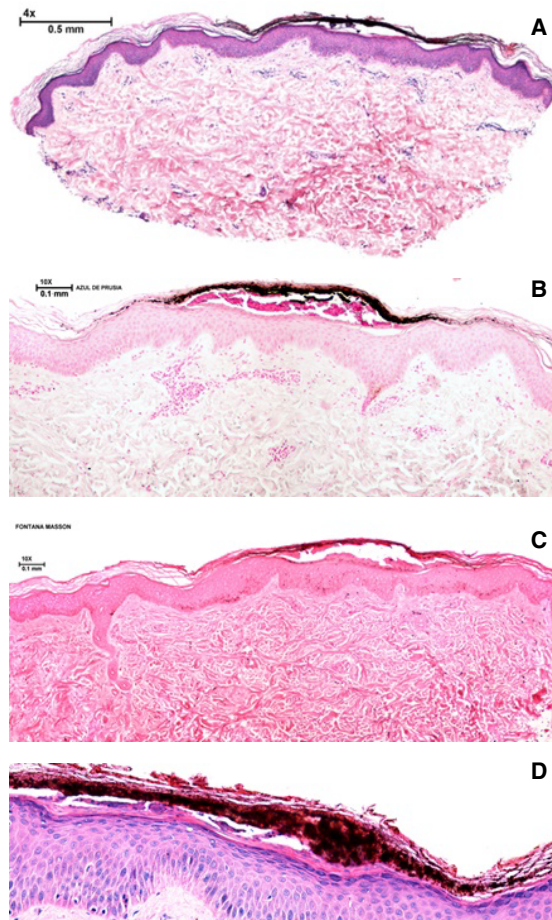


Figura 2. Histopatología. (a) Se observa condensación de queratina y depósito de pigmento pardo-negruczo en la capa córnea, que no afecta en mayor medida la epidermis ni la dermis; únicamente hay un discreto infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial. Hematoxilina y eosina, 4X. (b) Se observa el pigmento en la capa córnea, asociado con una discreta paraqueratosis. Hematoxilina y eosina, 2X. (c) Coloración negativa para hemosiderina en el pigmento estudiado. Azul de Prusia, 20X. (d) Coloración positiva para melanina en forma de gránulos negruzcos en el pigmento estudiado. Tinción de Fontana-Masson, 20X.

Los hallazgos clínicos e histopatológicos son indicativos de pigmentación exógena por nitrato de plata. Al interrogar nuevamente al paciente, este refirió una posible exposición al metal el día anterior a la aparición de las lesiones, cuando un recipiente con nitrato de plata se quebró accidentalmente y él pudo haber tenido un contacto inadvertido con el metal, lo que explicaría las lesiones. Se le practicaron diversos exámenes de laboratorio, con los cuales se descartó compromiso multisistémico.

Se le presentaron varias opciones de tratamiento tópico que el paciente no siguió. Posteriormente, se produjo el proceso descamativo y las máculas desaparecieron espontáneamente tres semanas después de iniciado el cuadro clínico.

Discusión

El uso de la plata como medicamento data del año 980 a. C., cuando Avicena la describió como un purificador sanguíneo útil para contrarrestar la dificultad respiratoria y las palpitaciones. En la descripción de patología de la muerte de Avicena, mencionan una “pigmentación azulada” de sus ojos, siendo este, probablemente, el primer caso mencionado de argiria (2). En los siglos XIX y XX, la plata se empezó a comercializar como pócima curativa para todo tipo de enfermedades: epilepsia, gastroenteritis, infecciones, HIV y cáncer. En 1999, la *Federal Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos anunció que los productos que contenían plata no se consideraban seguros ni efectivos; sin embargo, siguen apareciendo casos debido a la exposición ocupacional y a su uso en la medicina alternativa (3).

En la medicina moderna, el primer caso reportado e indexado de argiria cutánea localizada data de 1952 y, a partir de este, se han reportado 74 casos en total, entre los que sobresalen diez relacionados con la acupuntura, diez con la aplicación o ingestión del metal, siete asociados con pseudoocronosis, nueve casos de lesiones confundidas con nevus azul, tres asociados con antecedentes personales de melanoma, uno de ellos con lesiones metastásicas en la piel y otro en el que había antecedentes familiares de melanoma. El reporte de casos de pigmentación exógena por nitrato de plata es, incluso, más escaso (4).

En el presente caso se trata de un paciente con pigmentación exógena por nitrato de plata en quien llamaba la atención la pigmentación oscura bien definida, el corto tiempo de evolución después del contacto y la desaparición espontánea de las lesiones, lo cual implicaba un contacto directo con el metal. Debido a las condiciones del paciente, se le preguntó sobre exposiciones que explicaran los hallazgos patológicos y descartaran la posibilidad de melanoma como diagnóstico diferencial; se descubrió que había estado expuesto al nitrato de plata y el contacto había pasado desapercibido. Características como la ausencia de red de pigmento en la dermatoscopia, la rápida evolución de las lesiones y el compromiso únicamente a nivel de la capa córnea de la epidermis, favorecieron el diagnóstico.

Las lesiones de pigmentación exógena por nitrato de plata se han descrito incluso años después del contacto por inhalación, ingestión o exposición ocupacional o directa (5). El contacto con la plata puede darse en actividades como joyería, fotografía, histotecnología, manejo de baterías o pintura, floristería, cosmética, industria electrónica y automotriz, soldadura, uso de sulfadiazina (4), apósitos y prótesis recubiertas (6), amalgamas, agentes hemostáticos (7), en el tratamiento del tabaquismo (8), la acupuntura (9) y el uso de plata coloidal (10,11).

La absorción de la plata depende del tipo de compuesto, el periodo de exposición y los cambios en el sitio de entrada (2). En la piel intacta no se ha logrado demostrar la absorción sistémica, pero cuando hay alteración en la barrera de la piel, podría generarse una pigmentación superficial con plata fotorreducida que forma complejos proteínicos muy insolubles, los cuales permanecen más tiempo en el tejido (10,12,13). La excreción depende de la presentación: cuando es cutánea, la excreción ocurre por recambio epidérmico (14) y, si es sistémica, se elimina en la orina y en las heces (2,12).

Cuando el contacto es directamente con la piel, la plata ingresa por los conductos de las glándulas sudoríparas y se deposita en la porción secretora cerca de la unión dermo-epidérmica, en forma de sulfuro o selenio de plata, el cual es capturado por las fibras elásticas y desencadena la oxidación de componentes solubles en los tejidos, lo cual impide la inhibición de la tirosinasa y aumenta la producción de melanina, con la consecuente pigmentación característica de la argiria cutánea localizada (15,16). Sin embargo, en la pigmentación exógena por el metal, se compromete únicamente la capa córnea por la formación de cloruro de plata con el cloro del sudor, el cual es reducido por la luz ultravioleta para formar partículas coloides de plata metálica, sin comprometer el melanocito (17).

La manifestación en la piel es una pigmentación azul-grisácea, negra o café, en forma de máculas o placas, bien o mal definidas, que pueden afectar también las mucosas según la zona de contacto (9).

El cuadro clínico permite diagnosticar los diferentes tipos de argiria cutánea (localizada o generalizada) y la pigmentación exógena por nitrato de plata. El diagnóstico se confirma por histopatología y, en algunas ocasiones, por microscopía electrónica. En la argiria cutánea localizada, la histopatología muestra glóbulos negro-café en la dermis adheridos a las fibras elásticas, las paredes de los vasos sanguíneos y los nervios, las glándulas sudoríparas, las sebáceas y el tejido conjuntivo de los folículos pilosos (7,18); se diferencia de la pigmentación exógena, la cual es un proceso mucho más localizado que compromete solamente la epidermis, más específicamente, el estrato córneo, sin alterar otras estructuras (17).

La microscopía de campo oscuro permite visualizar un patrón en “cielo estrellado” en el que los glóbulos del metal adquieren un aspecto brillante. Mediante la microscopía electrónica se demuestra la presencia de la plata y su composición química se determina con espectroscopia por dispersión de energía para diferenciarla de otros metales (17).

El diagnóstico diferencial de la pigmentación exógena por nitrato de plata incluye la argiria cutánea, especialmente en su forma localizada, los nevus azules, los melanocíticos, los tatuajes, el melanoma y la intoxicación por otros metales pesados, como mercurio, bismuto, oro, arsénico y plomo (1,8).

En lesiones muy extensas, se debe descartar la argiria cutánea generalizada, la cual se caracteriza por el riesgo de toxicidad aguda, con un amplio rango de manifestaciones clínicas que van desde síntomas leves e inespecíficos, como vómito y diarrea, hasta falla multisistémica, neurotoxicidad, choque y muerte (19). Sin embargo, la condición no deja de ser rara y hay casos excepcionales de toxicidad debida al consumo típico del metal (0,007-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$), por debajo de los niveles tóxicos reportados en animales (0,5 mg/kg)(12).

Además de la histopatología, existen otras ayudas diagnósticas que permiten hacer el diagnóstico. Con la microscopía confocal de reflectancia es posible diferenciar si se trata de melanoma, nevus melanocíticos o nevus azules. La ausencia de un patrón de anillos o de malla en la unión dérmico-epidérmica permite excluir el diagnóstico de nevo melanocítico, la ausencia de células pagetoides o células basales o dérmicas atípicas permite excluir el diagnóstico de melanoma, y la presencia de células dendríticas hiperrefráciles dispuestas en nidos o en hojas y rodeadas por fibras de colágeno brillantes permite excluir el diagnóstico de nevus azul. Por otra parte, los tatuajes se caracterizan por la presencia de pigmentos de diferentes densidades, tamaños y distribución en el tejido (20).

También, se pueden utilizar paneles de marcadores inmunohistoquímicos como las proteínas S100, melan A y HMB-45, para descartar el diagnóstico de melanoma y diferenciarlo de condiciones como la argiria cutánea localizada y la pigmentación exógena. Estos marcadores se usan en conjunto debido a su falta de especificidad y sensibilidad cuando se usan por separado. El marcador melanocítico SOX-10, usado en el paciente reportado, es un factor de crecimiento de la cresta neural necesario para la especificación de los melanocitos y las células de Schwann, con excelente sensibilidad para el diagnóstico del melanoma cutáneo (21).

El tratamiento debe iniciarse con la eliminación del factor desencadenante (22). Por lo general, las lesiones desaparecen debido al recambio epidérmico al cabo de algunas semanas de haber suspendido el contacto, como ocurrió en el paciente reportado (17). Sin embargo, algunas pigmentaciones pueden volverse permanentes, por lo que se han explorado varias alternativas terapéuticas para disminuir o hacer desaparecer la pigmentación. Contra la pigmentación cutánea se han ensayado tratamientos con selenio, azufre, quelantes (23), decolorantes como la hidroquinona, y procedimientos como la dermoabrasión (24).

Conclusiones

La escasa frecuencia de la exposición a la plata, el amplio espectro de manifestaciones clínicas que causa y sus diversas formas de presentación, que van desde la pigmentación exógena y la argiria cutánea localizada o generalizada hasta la toxicidad aguda, y los múltiples diagnósticos diferenciales que se deben considerar, hacen que el proceso para su diagnóstico sea muy exigente para el médico tratante. Por requerirse dosis muy altas para alcanzar su toxicidad, por lo general, sus efectos solo tienen implicaciones estéticas, por lo cual es importante conocer las manifestaciones clínicas, su toxicocinética y toxicodinamia, para comprender las implicaciones del contacto con la plata en la salud de los pacientes.

Referencias

1. Salvaneschi MB, Jaled M, Olivares L, Candiz ME, Maronna E. Argiria cutánea generalizada por aplicación prolongada de sulfadiazina de plata. *Dermatología Argentina*. 2017;23:89-91.
2. Hill WR, Pillsburg DM. *Argyria; The pharmacology of silver*. Baltimore: The Williams & Wilkins Company; 1939.
3. Jung I, Joo EJ, Suh BS, Ham CB, Han JM, Kim YG, *et al.* A case of generalized argyria presenting with muscle weakness. *Ann Occup Environ Med*. 2017;29:45. <https://doi.org/10.1186/S40557-017-0201-0>
4. Enei ML, Paschoal FM, Valdés R. Argiria mimicking a blue nevus: Dermoscopy features. *An Bras Dermatol*. 2013;88:452-5. <https://doi.org/10.1590/Abd1806-4841.20132022>

5. Okan D, Sibbald Rg. So what if you are blue? Oral colloidal silver and argyria are out: Safe dressings are in. *Adv Skin Wound Care*. 2007;20:326-30. <https://doi.org/10.1097/01.Asw.0000276415.91750.0f>
6. Drake PL, Hazelwood KJ. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: A review. *Ann Occup Hyg*. 2005;49:575-85. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mei019>
7. Fisher NM, Marsh E, Lazova R. Scar-localized argyria secondary to silver sulfadiazine cream. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:730-2. [https://doi.org/10.1067/S0190-9622\(02\)61574-9](https://doi.org/10.1067/S0190-9622(02)61574-9)
8. Glehr M, Leithner A, Friesenbichler J, Goessler W, Avian A, Andreou D, *et al*. Argyria following the use of silver-coated megaprotheses: No association between the development of local argyria and elevated silver levels. *Bone Jt J*. 2013;95-B:988-92. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B7.31124>
9. Marshall JP, Schneider RP. Systemic argyria secondary to topical silver nitrate. *Arch Dermatol*. 1977;113:1077-9.
10. Macintire D, Mclay AL, East BW, Williams ED, Boddy K. Silver poisoning associated with an antismoking lozenge. *Br Med J*. 1978;2:1749-50. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6154.1749-a>
11. Park MY, Lee JS, Jin HJ, You HS, Kim GW, Ko HC, *et al*. Localized argyria: Troublesome side-effect of acupuncture. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:e62-5. <https://doi.org/10.1111/jdv.14526>
12. Hadrup N, Lam HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver – A review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;68:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.11.002>
13. Hadrup N, Sharma AK, Loeschner K. Toxicity of silver ions, metallic silver, and silver nanoparticle materials after in vivo dermal and mucosal surface exposure: A review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;98:257-67. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.08.007>
14. Dempsey EW, Wislocki GB. The use of silver nitrate as a vital stain, and its distribution in several mammalian tissues as studied with the electron microscope *J Biophys Biochem Cytol*. 1955;1:111-8. <https://doi.org/10.1083/jcb.1.2.111>
15. Matuk Y, Ghosh M, McCulloch C. Distribution of silver in the eyes and plasma proteins of the albino rat. *Can J Ophthalmol*. 1981;16:145-50.
16. Furchner JE, Richmond CR, Drake GA. Comparative metabolism of radionuclides in mammals-IV. Retention of silver-110m in the mouse, rat, monkey, and dog. *Health Phys*. 1968;15:505-14. <https://doi.org/10.1097/00004032-196812000-00005>
17. Posada A. Pigmentación oscura del estrato córneo, ¿cuál es su diagnóstico? *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2014;22:256-7.
18. McClain CM, Kantrow SM, Abraham JL, Price J, Parker ER, Robbins JB. Localized cutaneous argyria: Two case reports and clinicopathologic review. *Am J Dermatopathol* 2013;35:e115-8. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e318284e37b>
19. Mirsattari SM, Hammond RR, Sharpe MD, Leung FY, Young GB. Myoclonic status epilepticus following repeated oral ingestion of colloidal silver. *Neurology*. 2004;62:1408-10. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000120671.73335.EC>
20. García-Martínez P, López-Aventín D, Segura S, Gómez-Martín I, Lloreta J, Ibáñez J, *et al*. In vivo reflectance confocal microscopy characterization of silver deposits in localized cutaneous argyria. *Br J Dermatol*. 2016;175:1052-5. <https://doi.org/10.1111/bjd.14571>
21. Alghamdi SA, Zoroquiain P, Dias ABT, Alhumaid SR, Aldrees S, Burnier Jr MN. Diagnostic value of SOX-10 immunohistochemical staining for the detection of uveal melanoma. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:566. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.566>
22. Griffiths MR, Milne JT, Porter WM. Penile argyria. *Br J Dermatol*. 2006;155:1074-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07463.x>
23. Liu J, Wang Z, Liu FD, Kane AB, Hurt RH. Chemical transformations of nanosilver in biological environments. *ACS Nano*. 2012;6:9887-99. <https://doi.org/10.1021/nn303449n>
24. Tajirian AL, Campbell RM, Robinson-Bostom L. Localized argyria after exposure to aerosolized solder. *Cutis*. 2006;78:305-8.

Presentación de caso

Hombre de 18 años con síndrome verrugoso tropical: ¿leishmaniasis o esporotricosis?

Paola Macías^{1,2}, Juliana Ordóñez³, Claudia M. Arenas¹, Gerzaín Rodríguez^{1,4}

¹ Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia

² Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia

³ Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

El síndrome verrugoso tropical comprende condiciones cutáneas infecciosas, crónicas y granulomatosas que cursan con placas, nódulos o úlceras verrugosas, de ahí su nombre. Este síndrome incluye la cromoblastomicosis, la esporotricosis, la paracoccidioidomicosis, la lobomicosis, la leishmaniasis y la tuberculosis cutánea verrugosa, todas ellas enfermedades de amplia distribución en áreas tropicales y subtropicales.

Sus diagnósticos pueden ser difíciles y confundirse entre sí, lo cual es más frecuente entre la esporotricosis y la leishmaniasis. Para distinguirlas se recurre a criterios clínicos y epidemiológicos, y a métodos diagnósticos como intradermoreacción, examen directo, biopsia, cultivo, inmunofluorescencia y PCR, algunos de los cuales no son de uso común. El diagnóstico preciso conduce al tratamiento adecuado.

Se presenta el caso de un hombre de 18 años con extensas placas verrugosas en una rodilla, inicialmente interpretadas como leishmaniasis verrugosa por la clínica, la epidemiología y la biopsia. Se le trató con Glucantime® durante 20 días, pero no presentó mejoría, por lo que se tomó una nueva biopsia que también se interpretó como leishmaniasis cutánea. La revisión de ambas biopsias evidenció inflamación con granulomas abscedados y presencia de cuerpos asteroides esporotricósicos, que condujeron al diagnóstico de esporotricosis, el cual se confirmó luego con el cultivo del hongo. Las lesiones remitieron con la administración de itraconazol.

La clínica y la epidemiología de la leishmaniasis y las de la esporotricosis pueden ser semejantes, por lo que la biopsia y los estudios de laboratorio son esenciales para establecer el diagnóstico. El cuerpo asteroide esporotricósico es patognomónico de esta entidad. Se revisaron los conceptos esenciales de estas condiciones y los criterios para diferenciarlas.

Palabras clave: leishmaniasis cutánea; esporotricosis; dermatomicosis; micosis.

An 18-year-old man with tropical verrucous syndrome: Leishmaniasis or sporotrichosis?

The tropical verrucous syndrome includes infectious, chronic, and granulomatous skin conditions appearing with plaques, nodules, or ulcers with a warty surface which gives name to the syndrome. It includes forms of chromoblastomycosis, sporotrichosis, paracoccidioidomycosis, lobomycosis, leishmaniasis, and tuberculosis verrucosa cutis with ample distribution in tropical and subtropical areas. The diagnoses may be difficult and confused among them, especially between sporotrichosis and leishmaniasis. Clinical, epidemiologic, intradermal reactions, direct smears, skin biopsies, cultures, immunofluorescence, and PCR are used to differentiate them, although several of these methods are not commonly used.

We present an 18-year-old man with extensive verrucous plaques in one knee interpreted by clinic, epidemiology, and biopsy as verrucous cutaneous leishmaniasis. He was treated with Glucantime® for 20 days without improvement. A new biopsy was made that was also interpreted as cutaneous leishmaniasis. The revision of both biopsies showed inflammation with abscessed granulomas and asteroid sporotrichotic bodies at the center of the granulomas that led to the diagnosis of sporotrichosis later confirmed by the fungus culture. The patient responded to the treatment with itraconazole. As clinical and epidemiological findings of leishmaniasis and sporotrichosis can be similar, skin biopsy and other paraclinical studies are necessary to establish a proper diagnosis. The asteroid sporotrichotic body is pathognomonic of this mycosis. We review here the essential concepts of leishmaniasis and sporotrichosis and the criteria to differentiate them.

Keywords: Leishmaniasis, cutaneous; sporotrichosis; dermatomycosis; mycosis.

Recibido: 31/07/20
Aceptado: 05/02/21
Publicado: 16/02/21

Citación:

Macías P, Ordóñez J, Arenas CM, Rodríguez G. Hombre de 18 años con síndrome verrugoso tropical: ¿leishmaniasis o esporotricosis? *Biomédica*. 2021;41:240-6.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5757>

Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez, Calle 1 N° 13A-61, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (315) 648-2036
gerzainrodriguez@gmail.com

Contribución de los autores:

Paola Macías: atención del paciente; análisis y elaboración de la historia clínica; control de la evolución y el tratamiento; análisis y revisión del manuscrito y de las referencias
Juliana Ordóñez: elaboración de historia clínica; control periódico del paciente; análisis de manuscrito y de las referencias
Claudia M. Arenas: atención del paciente; elaboración de historia clínica; toma de muestras para laboratorio; prescripción de tratamientos; fotografías clínicas; análisis y discusión del contenido del artículo
Gerzaín Rodríguez: análisis de las biopsias; revisión bibliográfica y escritura del manuscrito

Financiación:

Recursos de los autores.

Conflicto de intereses:

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de intereses con respecto a la elaboración de este trabajo.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 18 años de edad, estudiante y agricultor procedente del área rural de Chámeza, Casanare, Colombia. Hacía siete meses que presentaba placas verrugosas en la rodilla derecha, tenía antecedentes de picaduras de insectos y no había sufrido traumas. Tenía tres placas verrugosas, dos voluminosas, de bordes regulares y bien definidos en la cara externa de la rodilla y en el tercio superior de la pierna derecha, de 5 x 3 y 7 x 5 cm; la otra placa, en la cara antero-lateral del muslo, medía 13 x 7 mm (figura 1A).

Se sospechó leishmaniasis cutánea en el examen clínico, ya que es frecuente en la región de procedencia del paciente y por los antecedentes de picadura de insectos. Los dos frotis directos que se le tomaron fueron negativos para *Leishmania* spp. y se remitieron al Centro Dermatológico Federico Lleras para estudio. Allí se sugirieron los diagnósticos de leishmaniasis cutánea y, en segundo lugar, de esporotricosis.

Dados los antecedentes de frotis directos negativos, se tomó una biopsia de una de las lesiones, la cual mostró hiperplasia pseudocarcinomatosa moderada con capa córnea gruesa y paraqueratósica, pústulas intracórneas y dermis con infiltración difusa, granulomas de histiocitos epitelioides, algunas células gigantes multinucleadas y linfocitos, además de numerosas células plasmáticas y algunos cuerpos de Russell. Había conglomerados de neutrófilos en el epitelio y en el centro de algunos granulomas, y una cicatriz hipertrófica en la dermis profunda. Las coloraciones de Ziehl-Neelsen, PAS, Giemsa y Gomory no demostraron microorganismos. El informe sugirió leishmaniasis cutánea y resaltó la dificultad de demostrar los amastigotes en las formas crónicas de la enfermedad. Se diagnosticó leishmaniasis cutánea verrugosa y el paciente se trató con antimonio de meglumina (Glucantime®) durante 20 días (20 mg/kg/día) después de confirmar que no hubiera alteraciones en el hemograma, los niveles de amilasa, el electrocardiograma, y las funciones renal y hepática.

Al finalizar el tratamiento, no se observó curación clínica (1): no disminuyó la induración de la base y no disminuyó el tamaño de la lesión en más del 50 % del inicial, al contrario, las lesiones aumentaron de tamaño; solo una de ellas tenía centro cicatricial, pero persistían los cambios verrugosos en los bordes (figura 1).

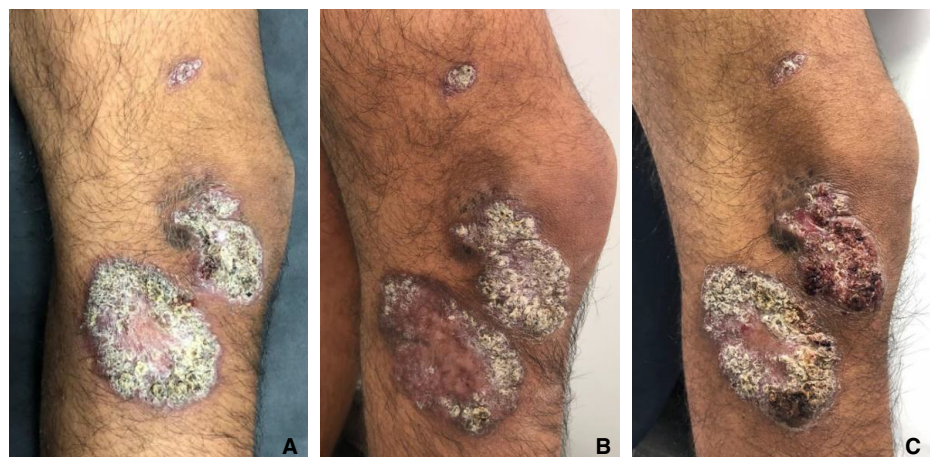


Figura 1. A. Placas verrugosas en la consulta inicial. B. Al terminar el tratamiento con Glucantime®, se observó una discreta disminución de la superficie verrugosa de la placa de la pierna. C. Un mes después, las lesiones eran semejantes a las iniciales.

Se tomó una nueva biopsia y se solicitó cultivo para hongos. En esta ocasión se informó hiperplasia pseudocarcinomatosa, abscesos córneos, y dermis con inflamación granulomatosa y algunos abscesos, abundantes células gigantes y áreas cicatriciales. Las estructuras puntiformes en el centro de los abscesos se interpretaron como muy sugestivas de *Leishmania* spp. y se diagnosticó leishmaniasis cutánea.

Se solicitó a uno de los autores revisar las biopsias. En la inicial, se observó hiperplasia pseudocarcinomatosa moderada, abscesos córneos y paraqueratosis, así como dermis con inflamación difusa granulomatosa y la presencia ocasional de granulomas mixtos, es decir, con abscesos centrales. Los plasmocitos, linfocitos e histiocitos vacuolados eran abundantes y dispersos. Luego de cortes seriados, se observó en el centro de un pequeño absceso intraepidérmico un cuerpo asteroide, por lo cual se estableció plenamente el diagnóstico de esporotricosis (figura 2). La nueva biopsia evidenció cambios semejantes, con granulomas mixtos más aparentes y la presencia de un cuerpo asteroide esporotricósico en uno de ellos (figura 3). En el cultivo creció *Sporothrix* spp. El paciente se trató con 200 mg/día de itraconazol, con una mejoría significativa a los cuatro meses de tratamiento.

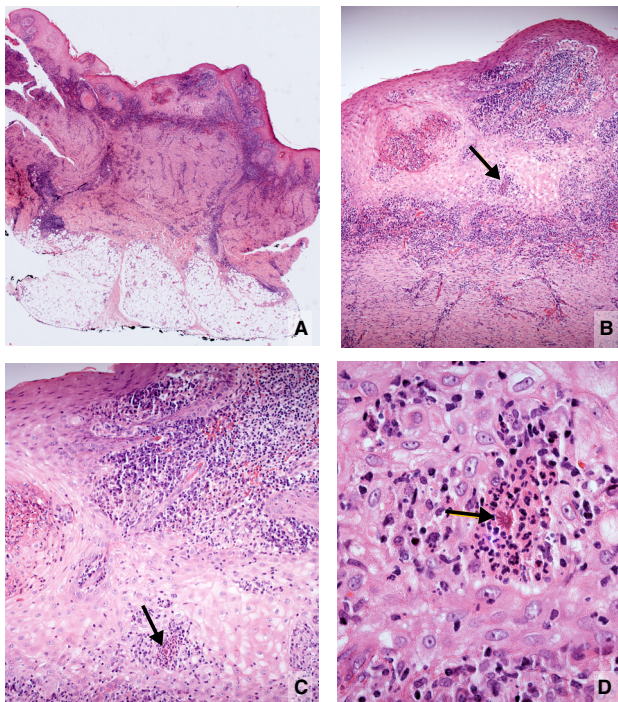


Figura 2. A. Imagen panorámica. Hiperplasia epidérmica e inflamación dérmica difusa con cicatriz profunda. Hipodermis normal. B. Hiperplasia epidérmica, abscesos intraepidérmicos, inflamación dérmica difusa y cicatriz. El absceso intraepidérmico (flecha), se amplía en C y D. C. Hiperplasia epidérmica y el mismo absceso diminuto intraepidérmico (flecha), con estructura eosinofílica central. D. Esta corresponde a una levadura central rodeada por espículas eosinofílicas. Es un típico cuerpo asteroide esporotricósico. Hematoxilina y eosina, A: 2,5X; B: 10X; C: 20X; D: 80X.

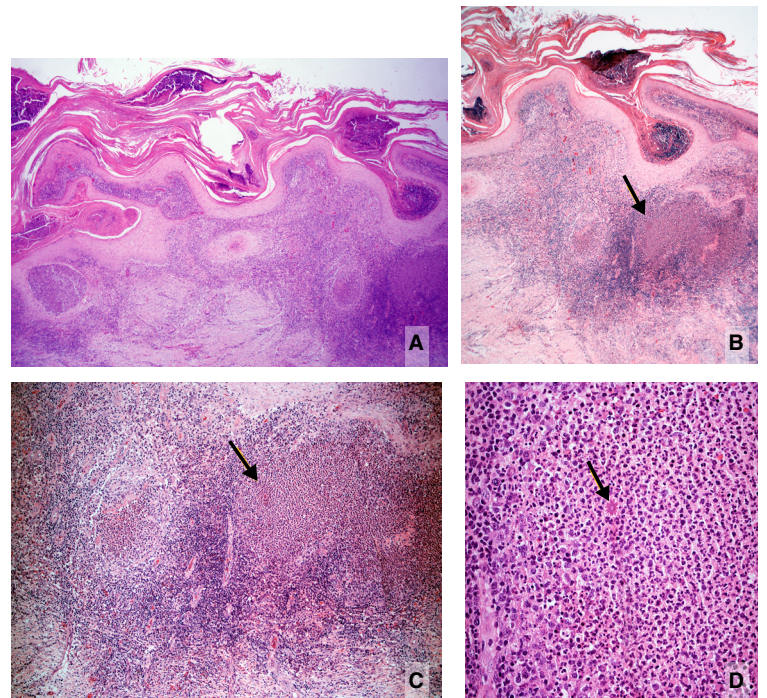


Figura 3. A. Imagen panorámica de la segunda biopsia. Hiperplasia epidérmica, abscesos córneos, senos de drenaje e inflamación dérmica difusa con granulomas centrados por abscesos, uno de ellos voluminoso (derecha). En el centro de la dermis hay cicatriz y un conglomerado de células gigantes. B. Área derecha de la figura anterior. Abscesos córneos y granulomas dérmicos abscedados. La flecha indica un punto eosinófilo en el absceso. C. Mayor aumento de B. Se ven granulomas abscedados y un cuerpo asteroide en el absceso de la derecha correspondiente al punto señalado en la figura anterior. Hay cicatriz dérmica profunda. D. Mayor aumento de C. Cuerpo asteroide esporotricósico dentro del absceso. Hay abundantes plasmocitos periféricos y cuerpos de Russell. Hematoxilina y eosina, A: 4X; B: 4X; C: 10X; D: 40X

Discusión

Este caso demuestra la dificultad para hacer el diagnóstico diferencial clínico e histológico entre la leishmaniasis cutánea y la esporotricosis, ambas incluidas en el síndrome verrugoso tropical. El paciente procedía de un área geográfica tropical, selvática, con alta prevalencia de leishmaniasis, en la que también es frecuente la esporotricosis (2-5). La clínica era sugestiva de leishmaniasis cutánea verrugosa por la presencia de placas hiperqueratósicas, vegetantes, cubiertas por escamo-costras gruesas y adherentes (1,2,6). El examen directo suele demostrar amastigotes en el 85 a 90 % de los casos incipientes, pero con frecuencia es negativo en los casos crónicos y este resultado no descarta la posibilidad de leishmaniasis (1). En el presente caso, no se practicó PCR ni prueba de Montenegro (leishmanina), cuyos resultados positivos podrían deberse a la presencia de leishmaniasis activa o a la infección asintomática, pues el paciente habitaba en un área endémica para esta enfermedad (1). Por otra parte, la prueba de Montenegro ha sido positiva en casos de esporotricosis, lo cual se ha atribuido a componentes del reactivo, a enfermedad concomitante o a reacción cruzada (7). Un resultado negativo hubiera sido un hallazgo determinante en contra del diagnóstico de leishmaniasis. En este caso tampoco se practicó la prueba de reacción intradérmica de esporotricina.

De especial interés es la interpretación de la biopsia que tanto en la leishmaniasis verrugosa como en la esporotricosis demuestra hiperplasia pseudocarcinomatosa e inflamación dérmica granulomatosa rica en plasmocitos con cuerpos de Russell (2,8). En el 72 % de los casos con menos de dos meses de evolución, se observan amastigotes en la biopsia y, en casos crónicos como el de este paciente, son muy difíciles de detectar (1,2). El patrón histológico de la leishmaniasis no incluye granulomas centrados por abscesos, que es la característica esencial para diferenciarla de la esporotricosis, en la cual estos se hallan presentes (1,2,6,8). Los abscesos intraepidérmicos dentro de los granulomas que se eliminan por esta vía, se presentan en la esporotricosis y no en la leishmaniasis; incluso, la presencia de pequeños abscesos aislados o en el centro de los granulomas dérmicos debe suscitar la sospecha de esporotricosis, como ocurrió en este caso. En las leishmaniasis es posible ver abscesos intraepidérmicos, especialmente si hay infección secundaria. Esto sucedió en seis casos de leishmaniasis cutánea en Marruecos, en los cuales se demostraron granulomas abscedados con compromiso folicular y presencia de amastigotes en los abscesos, hallazgo este excepcional (9). Además de los granulomas abscedados en la esporotricosis, la abundancia y la prominencia de células gigantes (segunda biopsia) y la cicatriz prominente (primera biopsia), son hallazgos típicos de la esporotricosis, no de la leishmaniasis cutánea (1,2).

En la esporotricosis es raro encontrar las “levaduras en cigarro” del hongo, fagocitadas o libres, incluso con coloraciones especiales (2,5,6), en cambio, se demuestra el cuerpo asteroide en los abscesos centrales de los granulomas dérmicos o en los abscesos intraepidérmicos hasta en el 70 % de los casos (1,10,11). En el presente caso, su presencia estableció el diagnóstico de esporotricosis, confirmado luego con el cultivo positivo para *Sporothrix* spp. Es posible que en algunos de estos abscesos se observen solo las espículas eosinófilas, pero que, en el siguiente corte, aparezca la levadura, a veces en gemación, rodeada por las espículas (figuras 2, B y C). Si ello no ocurre, la sola presencia de las espículas es evidencia suficiente para hacer el diagnóstico histológico de esporotricosis (11,12).

Los cuerpos asteroides esporotricósicos consisten en la levadura rodeada de espículas eosinófilas y corresponden a un típico fenómeno de Splendore-Hoeppli, que se interpreta como la precipitación de anticuerpos alrededor de un microorganismo o de un cuerpo extraño (10,12,13). También, podrían contener enzimas provenientes de la degranulación de los neutrófilos, una posibilidad que no se ha demostrado. Durante años se los confundió con los cuerpos asteroides citoplasmáticos de las células gigantes, resultantes de la fusión de macrófagos para formarlas (14).

Alfonso Splendore, médico italiano que trabajó varias décadas en São Paulo, Brasil, los describió en 1908 en una mujer italiana con esporotricosis de la cara (15). Hoeppli describió el mismo fenómeno en 1932, en China, alrededor de huevos de esquistosoma (10,12,13).

La frecuencia con la cual se demuestra el cuerpo asteroide esporotricósico es muy variable y posiblemente dependa de las especies del hongo (*S. schenkii sensu strictu*, *S. brasiliensis*, *S. lurie*, *S. globosa*, *S. mexicana*), de la reacción inmunitaria del huésped y del interés del patólogo en demostrarlo, lo que implica hacer, por lo menos, tres láminas con cortes seriados y observar con cuidado cada absceso o granuloma supurado (10,11). Por ejemplo, en la epidemia de esporotricosis de Río de Janeiro, producida por *S. brasiliensis*, de la cual se han registrado 4.669 casos en humanos y 4.703 en gatos (16,17), el cuerpo asteroide no se evidenció pero el hongo fue muy abundante en estos tejidos, sobre todo en los gatos. Por otra parte, en Uruguay (*S. schenkii sensu strictu*), el cuerpo asteroide se demostró hasta en el 94 % de los casos en el examen directo en fresco (18), un procedimiento que se debería enfatizar en el estudio de esta micosis, pues se acepta como verdad que el examen directo para el estudio de la esporotricosis es inútil porque siempre es negativo (2,10,19). Aquí se le considera patognomónico porque su tamaño, localización y morfología son únicos y característicos (1,2,10-12,14,20), aunque algunos lo consideran inespecífico, concepto que no compartimos (19). Lo que es general y común es el fenómeno de Splendore-Hoeppli, que representa el depósito radiado de material eosinófilo, probablemente de anticuerpos, alrededor de bacterias, hongos o parásitos, como en la actinomicosis, la nocardiosis, la botriomicosis, la candidiasis, la conidiobolomicosis y la esquistosomiasis (10,12,13). La morfología que origina este fenómeno y la causa que lo desencadena son diferentes y, en la esporotricosis, ofrece una imagen típica y patognomónica.

Es posible que la biopsia no sea concluyente en cuanto a si se trata de esporotricosis o de leishmaniasis. En estos casos, el informe debe ser preciso. El médico tratante tiene la opción del cultivo de ambos gérmenes, pues los dos crecen en el medio de cultivo de Séneca, lo que constituye una ayuda excepcional (Zulma Alvarado, Laboratorio de Micología, Centro Dermatológico Federico Lleras, Bogotá, comunicación personal). Si se recurre al tratamiento de prueba, como en este caso, la falta de un resultado satisfactorio es una indicación de que no se trata de la enfermedad que se ha considerado. No obstante, el Glucantime® se ha usado para tratar la esporotricosis y el itraconazol para la leishmaniasis cutánea con efectos aceptables (7). Por otra parte, la infección mixta de leishmaniasis y esporotricosis en las mismas lesiones se ha demostrada en tres pacientes colombianos (21). La elucidación diagnóstica lleva al tratamiento adecuado, como sucedió en el presente caso.

En Colombia se diagnostican anualmente entre 10.000 y 12.000 casos nuevos de leishmaniasis, el 97,5 % de los cuales corresponde a leishmaniasis cutánea (1). Se observan numerosas formas clínicas, entre las cuales la apariencia verrugosa no es rara (1). Debe contemplarse el diagnóstico diferencial con todos los componentes del síndrome verrugoso tropical, especialmente con la esporotricosis, la micosis profunda más frecuente en nuestro país y en el mundo, asociada con traumas ocasionados por material vegetal, contactos con animales e, inclusive, con la picadura de insectos (3-5). Esta condición se incluye entre las micosis de implantación y afecta a pacientes de cualquier edad con lesiones predominantemente en los brazos y en las piernas, lo que se presenta igualmente en la leishmaniasis, con la cual comparte, además, la forma linfangítica (1).

Conclusiones

El síndrome verrugoso tropical agrupa enfermedades con características clínicas e histológicas similares, por lo que es importante hacer una adecuada correlación clínico-patológica que permita llegar a un diagnóstico certero y brindar un tratamiento adecuado. Las condiciones patológicas de este síndrome que más se confunden entre sí son la leishmaniasis y la esporotricosis, que ocurren en los mismos hábitats. El examen directo, las intradermorreacciones, el cultivo, la biopsia, la biología molecular y la prueba terapéutica, son procedimientos decisivos para establecer el diagnóstico preciso, pero pocos están disponibles. Por eso, es necesario usarlos con eficiencia, pues los tratamientos son costosos y prolongados, y en el caso de la leishmaniasis, tienen riesgos importantes. En la esporotricosis, se debe buscar el cuerpo asteroide o sus espículas, que tienen valor diagnóstico patognomónico.

Referencias

- Rodríguez G, Arenas C, Ovalle C, Hernández CA, Camargo C. Las leishmaniasis. Atlas y texto. Primera edición. Bogotá: Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta; 2016.
- Rodríguez G, Hernández CA. Leishmaniasis Vs. esporotricosis y otros diagnósticos diferenciales de la leishmaniasis tegumentaria. *Rev Soc Col Dermatol.* 1992;1:186-98.
- Gaviria-Giraldo CM, Cardona-Castro N. Esporotricosis y cromoblastomicosis: revisión de la literatura. *Rev CES Med.* 2017;31:77-91.
- Rubio G, Sánchez G, Porras L, Alvarado Z. Esporotricosis: prevalencia, perfil clínico y epidemiológico en un centro de referencia en Colombia. *Rev Iberoam Micol.* 2010;27:75-9.
- Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutiérrez-Galhardo MC, Mochizuki T, and Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. *Med Mycol.* 2015;53:3-14. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu062>
- Arenas CM, Sánchez-Tenorio L, Ballén-Suárez J, Rodríguez G. Síndrome verrucoso tropical. *Piel.* 2016;31:699-705.
- de Lima Barros MB, Schubach A, Francesconi-do-Valle AC, Gutierrez-Galhardo MC, Schubach TM, Conceição-Silva F, *et al.* Positive Montenegro skin test among patients with sporotrichosis in Rio de Janeiro. *Acta Trop.* 2005;93:41-7. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2004.09.004>
- Quintela LP, Passos SRL, de Miranda LHM, Cuzzi T, de Lima Barros MB, Francesconi-do-Valle AC, *et al.* Proposal of a histopathological predictive rule for the differential diagnosis between American tegumentary leishmaniasis and sporotrichosis lesions. *Br J Dermatol.* 2012;167:837-46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11012.x>
- Fernández-Flores A, Valero L, Carrato C, Hernández-Gallego A, Fernández-Figueras MT. An epidemic outbreak of cutaneous leishmaniasis presenting as suppurative folliculitis: A study of 6 cases. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:1363-6. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000742>
- Rodríguez-Toro G. El cuerpo asteroide de la esporotricosis. Especificidad y diferenciación de otras formas asteroides. *Biomédica.* 1985;5:11-23. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v5i1-2.1896>

11. Rodríguez G. ¿Reconoce esta clave diagnóstica? *Rev Asoc Col Dermatol*. 2018;26:90-91,144-6.
12. Rodríguez G. *Glosario Ilustrado de Dermatología y Dermatopatología*. Segunda edición. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia y Universidad de La Sabana; 2019. p. 82-4.
13. Hussein MR. Mucocutaneous Splendore-Hoeppli phenomenon. *J Cutan Pathol*. 2008;35:979-88. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01045.x>
14. Rodríguez G, Sarmiento L. The asteroid body of sporotrichosis. *Amer J Dermatopathol*. 1998;20:246-9. <https://doi.org/10.1097/00000372-199806000-00004>
15. Meira AR. Alfonso Splendore: facetas da vida do descobridor do Toxoplasma. *Scientia Medica (Porto Alegre)*. 2010;20:9-12.
16. Dib Ferreira Gremião I, Monteiro Miranda LH, Guerino Reis E, Messias Rodrigues A, Pereira SA. Zoonotic epidemic of sporotrichosis: Cat to human transmission. *PLoS Pathog*. 2017;13:e1006077. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006077>
17. Pereira SA, Gremião ID, Kitada AA, Boechat JS, Viana PG, Schubach TM. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47:392-3. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0092-2013>
18. Gezuele E, Da Rosa D. Relevancia del cuerpo asteroide esporotricósico en el diagnóstico rápido de la esporotricosis. *Rev Iberoam Micol*. 2005;22:147-50.
19. Vásquez-del-Mercado E, Arenas R, Padilla-Desgarenes C. Sporotrichosis. *Clin Dermatol*. 2012;30:437-43. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.09.017>
20. Rodríguez G, Palencia Y. Esporotricosis. Valor diagnóstico del cuerpo asteroide. *Biomédica*. 1985;5:41-6. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v5i1-2.1900>
21. Agudelo SP, Restrepo S, Vélez ID. Cutaneous New World leishmaniasis-sporotrichosis coinfection: Report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:1002-4. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70093-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70093-9)

Original article

Seroprevalence of arboviruses in Ecuador: Implications for improved surveillance

Ernesto Gutiérrez-Vera^{1*}, Leandro Patiño^{1,2}, Martha Castillo-Segovia^{1,3}, Víctor Mora-Valencia^{1,4}, Julio Montesdeoca-Agurto^{1*}, Mary Regato-Arrata^{1,5}

¹ Departamento de Virología, Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”, Guayaquil, Ecuador

² Dirección Técnica de Investigación, Desarrollo e Innovación, Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”, Guayaquil, Ecuador

³ Escuela de Medicina, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Samborondón, Ecuador

⁴ Laboratorio Clínico, Hospital General Guasmo Sur, Guayaquil, Ecuador

⁵ Centro de Referencia Nacional de Virus Exantemáticos, Gastrointestinales y Transmitidos por vectores, Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”, Guayaquil, Ecuador

* Retired in 2012

Introduction: Arthropod-borne viruses (arboviruses) cause morbidity and mortality in humans and domestic animals worldwide. The percentage of population immunity or susceptibility to these viruses in Ecuador is unknown.

Objectives: To investigate the proportion of Ecuadorian populations with IgG antibodies (Abs) (past exposure/immunity) and IgM Abs (current exposure) against flaviviruses and alphaviruses and to study the activity of these viruses in Ecuador.

Materials and methods: During 2009-2011, we conducted a serosurvey for selected arboviruses in humans (n=1,842), equines (n=149), and sentinel hamsters (n=84) at two coastal locations and one in the Amazon basin (Eastern Ecuador) using enzyme-linked immunosorbent assay and hemagglutination inhibition test.

Results: From 20.63% to 63.61% of humans showed IgG-antibodies for the flaviviruses: Dengue virus (DENV), yellow fever virus (YFV) Saint Louis encephalitis virus, and West Nile virus (WNV); from 4.67% to 8.63% showed IgG-Abs for the alphaviruses: Venezuelan equine encephalitis virus, eastern equine encephalitis virus, and western equine encephalitis virus. IgM-Abs were found for DENV and WNV. Equines and hamsters showed antibodies to alphaviruses in all locations; two hamsters seroconverted to YFV in the Amazonia.

Conclusions: The results show a YFV vaccination history and suggest the activity of arboviruses not included in the current surveillance scheme. Enhanced arbovirus and mosquito surveillance, as well as continued YFV vaccination and evaluation of its coverage/ effectiveness, are recommended.

Keywords: Arbovirus; yellow fever virus; West Nile virus; dengue virus; encephalitis virus, Venezuelan equine; encephalitis virus, Eastern equine.

Seroprevalencia de arbovirus en Ecuador: implicaciones para mejorar su vigilancia

Introducción. Los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) causan morbilidad y mortalidad en humanos y animales domésticos mundialmente. Se desconoce el porcentaje de inmunidad o vulnerabilidad de la población ecuatoriana ante estos virus.

Objetivos. Investigar la proporción de poblaciones ecuatorianas con anticuerpos IgG (exposición o inmunidad pasada) y anticuerpos IgM (exposición reciente) contra flavivirus y alfavirus, e investigar su actividad en Ecuador.

Materiales y métodos. Entre 2009 y 2011, se llevó a cabo una encuesta serológica para arbovirus en humanos (n=1.842), equinos (n=149) y hámsters centinela (n=84) en dos localidades costeras y en una en la Amazonía, utilizando la prueba ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) y la prueba de inhibición de la hemaglutinación.

Resultados. Entre el 20,63 y el 63,61 % de los humanos registraron IgG contra el virus del dengue (DENV), el de la fiebre amarilla (YFV), el de la encefalitis de San Luis y el del Nilo Occidental (WNV); entre 4,67 y 8,63 % tenían IgG para los virus de la encefalitis equina venezolana, de la encefalitis equina del este y de la encefalitis equina del oeste. Se encontró IgM para DENV y WNV. En los equinos y en los hámsters se encontraron anticuerpos contra alfavirus en todas las localidades muestreadas; dos hámsters mostraron seroconversión a YFV en la Amazonía.

Conclusiones. Los resultados del estudio evidenciaron los antecedentes de vacunación contra el YFV y sugieren la actividad de arbovirus no incluidos en el esquema de vigilancia actual. Se recomienda ampliar la vigilancia de arbovirus y mosquitos, continuar con la vacunación contra el YFV, y evaluar su cobertura y efectividad.

Received: 02/07/20
Accepted: 27/10/10
Published: 29/10/20

Citation:

Gutiérrez-Vera E, Patiño-Patiño LD, Castillo-Segovia M, Mora-Valencia V, Montesdeoca-Agurto J, Regato-Arrata M. Seroprevalence of arboviruses in Ecuador: Implications for improved surveillance. *Biomédica*. 2021;41:247-59.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5623>

Corresponding author:

Leandro Patiño, Dirección Técnica de Investigación, Desarrollo e Innovación, Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”, Julián Coronel 905 y Esmeraldas, Guayaquil, Ecuador
Telefax: (593) 4 228 8097
lpatino@inspi.gob.ec

Author contributions:

Ernesto Gutiérrez: Study design, sampling, data analysis, and manuscript drafting
Mary Regato: Study design, laboratory analysis, and manuscript corrections
Víctor Mora and Julio Montesdeoca: Sampling and laboratory analysis
Martha Castillo: Laboratory analysis, data analysis, and manuscript drafting
Leandro Patiño participated in all the stages of the study.

Funding:

This work was funded by the *Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación del Ecuador* (SENESCYT: proyecto PIC-08-I-ZP-00002) granted to Dr. Ernesto Gutiérrez Vera, researcher of the Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”.

Conflicts of interest:

The authors declare no conflicts of interest.

Palabras clave: arbovirus; virus de la fiebre amarilla; virus del Nilo occidental; virus del dengue; virus de la encefalitis equina venezolana; virus de la encefalitis equina del este

Arbovirus is an ecological term applied to viruses transmitted by arthropods, particularly mosquitoes and ticks (1). Most arboviruses are maintained in enzootic cycles and are transmitted between mosquitos and vertebrates. Humans become infected and may develop diseases ranging from subclinical or mild infections to systemic febrile illness, hemorrhagic fever, and meningoencephalitis (1). Examples of arboviral diseases include yellow fever, Zika, and dengue fever, which have reemerged or increased their geographic range causing public health emergencies and urging governments to enhance their surveillance programs and research (2). Around 534 arboviruses have been described, and at least 135 of them are of medical concern (1,3). Almost all arboviruses have RNA genomes and are classified into nine families and nine genera (1,4); arbovirus species of current medical importance in South America belong to *Flavivirus* (*Flaviviridae*), *Alphavirus* (*Togaviridae*), and *Orthobunyavirus* (*Perybunyaviridae*) genera (4).

In Ecuador, three flaviviruses (yellow fever virus, YFV, dengue virus, DENV, and Zika virus, ZIKV) and two alphaviruses (Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV, and Chikungunya virus, CHIKV) have caused epidemic outbreaks (5-9). YFV has two well-recognized transmission cycles: urban and sylvatic (10). Recognized urban epidemics occurred in 1842, 1853-1856, 1867-1869, 1877-1878 and 1880 (5). Urban YF was eradicated in Ecuador in 1919 (11), but sylvatic YF has been documented since 1949 in Amazonian basin provinces (12,13). Vaccination campaigns against YFV have been conducted in Ecuador since 1944, particularly in the Amazonian and coastal provinces. DENV caused the first epidemic in 1988 (6) and currently, it is the most commonly detected arbovirus (14). ZIKV and CHIKV are more recent introductions; the first epidemics by these viruses occurred in 2014 and 2016, respectively. VEEV has caused two major epidemics, one in 1969 and the other in 1972; as usual for this virus, epidemic outbreaks were preceded by an epizootic event in equines (7,15). According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the 1969 outbreak caused 20,000 cases and 200 fatalities in Ecuador (16). Subsequently, a major outbreak of VEEV was reported in Guatemala, Central America, northern México, and Texas in the United States of America. The introduction of the epidemic subtype from Ecuador to Guatemala was speculated, but no convincing mechanism was identified (17). Later, it was shown that the different outbreaks originated from a residual live virus in incompletely formalin-inactivated vaccines (18,19).

Other arboviruses of medical concern have also been reported in Ecuador. They include the Saint Louis encephalitis virus (SLEV), the West Nile virus (WNV), and the Ilheus virus (ILHV) belonging to the *Flavivirus* genus; the eastern equine encephalitis virus (EEEV), the western equine encephalitis virus (WEEV), and the Mayaro virus (MAYV) from the *Alphavirus* genus, and the Oropouche virus (OROV) belonging to the *Orthobunyavirus* genus (20-24). SLEV, EEEV, and WEEV were isolated from sentinel hamsters and mosquitoes between 1974 and 1978 (20). Then, SLEV as well as ILHV, OROV, MAYV, and VEEV were reported after the detection of specific antibodies (Abs) in febrile humans sampled in the Ecuadorian Amazonia in 1997 and between 2001 and 2004 (23-25). ILHV and OROV were later isolated from febrile patients of the Ecuadorian Coast and the Amazonia, respectively (22,24). WNV and EEEV have been reported by the detection of specific Abs in horses of the Ecuadorean Coast: WNV from healthy equines sampled between 2007 and

2009 and EEEV from two equines showing neurological signs sampled in 2013 (21,26). Eight other enzootic arboviruses have been isolated in Ecuador and named according to the local geographic region where they were found, but little is known about their medical importance (20). One example is the “Playas virus”, of which two strains (75V3066 and 75V938) are classified as Cache Valley virus and one (75V5758) as Maguari virus, both belonging to the genus *Orthobunyavirus* and associated with human disease (27).

Serosurveys are a key tool for determining the proportion of individuals exposed and of those with immunity to infectious agents, as well as for the detection of subclinical infections (28). In Ecuador, little is known about these aspects of arboviruses. The surveillance activities of the *Ministerio de Salud Pública* - MSP (Ministry of Public Health) are focused on the diagnosis of DENV, YFV, CHIKV, and ZIKV, mainly using nucleic acid detection; other arboviruses are surveyed using generic primers, a method with intrinsic limitations that may lead to missing arboviruses of medical concern. In this study, we aimed to investigate the proportion of three Ecuadorian populations with IgG Abs (past exposure/immunity) against selected flaviviruses and alphaviruses. This population included conscripts of a military fort of the Ecuadorian Amazonia recently vaccinated against YFV with the “YFV-17D” vaccine. We also determined the percentage of IgM Abs (recent exposure) against DENV and WNV in febrile and healthy individuals to look for clinical and subclinical infections. Finally, we emphasize the importance of widening and strengthening arbovirus surveillance in Ecuador.

Materials and methods

Ethical statement

This project was approved by the institutional review board of the *Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”* (INHMTLI) now *Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública*. Human samples were collected under verbal informed consent. Domestic animals were sampled given owner consent and supervision. Hamsters were used as sentinel species in the field and suckling mice “Balb/C4” were required for inoculation of hamster tissue and mosquito pools. Hamsters and mice were grown and housed at the laboratory animal facility of INHMTLI, which has adequate infrastructure to guarantee animal welfare and dedicated personnel for cage cleaning and animal feeding. After exposure/inoculation, the animals were euthanized using chloroform as an inhaled anesthetic. All these procedures were performed in strict accordance with the institutional guidelines for the care and use of laboratory animals. We followed the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki and the “Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals” published by the National Institute of Health of the United States of America.

Sampling and sampling location

This study comprised serum samples of humans and equines for arbovirus seroprevalence analysis, serum samples of hamsters for arbovirus seroconversion analysis, mosquito pools, and hamster tissues for viral isolation. Sampling was performed from 2009 to 2011 at three locations in Ecuador, two in the coastal region (Santa Elena Province-Manglaralto and Los Ríos Province-Vinces) and one in the Amazonia basin (Pastaza Province-Puyo) (figure 1). Manglaralto and Vinces were chosen for the presence of marshes and wetlands that contribute to the presence of mosquitoes. Puyo

is in the Amazon rainforest, where many arboviruses circulate in their natural cycles. Hamsters were exposed as sentinel species at each sampling location for one week. During the study period, each location was visited six times, more or less every three months. The number of human samples collected by location is shown in figure 1. Detailed information on the number of human samples, sentinel hamsters, equines, and mosquitoes collected by location and date is shown in table S1.

The procedure for sampling humans and domestic animals is described by Beaty, *et al.* (29). The human population sampled was expected to have been vaccinated against YFV in different immunization campaigns. In one location (Puyo), we sampled conscripts of the Jungle Brigade 17 Pastaza (Amazonas Military Fort), who had all recently been vaccinated with YFV-17D. Two different groups of conscripts were sampled three times during the year of their stay in the military fort to evaluate IgG Abs against YFV and their seroprevalence to other flaviviruses.

Mosquitoes were trapped with CDC light traps supplemented with CO₂ (30) and then frozen in dry ice and transported to the laboratory.

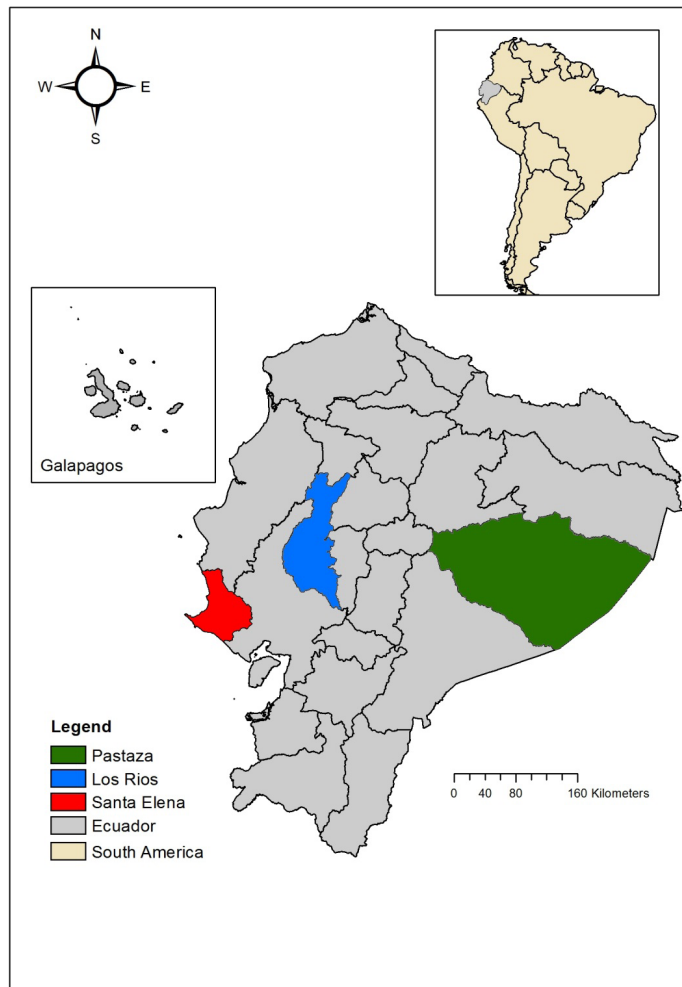


Figure 1. Sampling sites and number of human samples collected. Santa Elena Province-Manglaralto (N=496), Los Ríos Province-Vinces (N=474), and Pastaza Province-Puyo (N=872: 293 civilians and 579 conscripts)

Laboratory analysis

Seroprevalence/seroconversion to arbovirus was evaluated mainly through the analysis of IgG Abs. For humans, each sample was analyzed against a battery of arboviruses comprising DENV, YFV, SLEV, WNV, EEEV, WEEV, and VEEV. Only monotypic results were considered positive for the corresponding virus. IgG Abs against DENV and WNV were evaluated by commercial ELISA methods of PANBIO (Windsor, Queensland, Australia, specificity 81.6 – 97.2% and sensitivity 73.9 – 85.1%) and FOCUS (Cypress, CA, USA, specificity 97% and sensitivity 36%), respectively. IgG Abs against YFV, SLEV, EEEV, WEEV, and VEEV were evaluated with in-house ELISAs following Johnson, *et al.* (31). Sucrose-acetone-extracted suckling mouse brain antigens and positive serum against these viruses were donated by the CDC's National Center of Infectious Diseases, Division of Vector-Borne Infectious Diseases (Fort Collins, CO, United States of America). IgM Abs against WNV and DENV were also analyzed in individuals who were febrile at the time of sampling or reported to be febrile one or two weeks before sampling (table S2). Since arboviruses also cause subclinical infections, IgM Abs against these viruses were further analyzed in a subset of nonfebrile individuals using commercial ELISAs of PANBIO (specificity: 85.4 – 98.9%; sensitivity: 46.6 – 64.7%) and FOCUS (specificity: 100%; sensitivity: 100%), as described above. Positive and negative serum samples were included for the respective ELISA test. The IBM SPSS Statistics package for Windows, version XX (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA), was used for frequency analysis of monotypic samples according to individual age.

Equine and hamster IgG Abs were evaluated with the hemagglutination inhibition (HI) test on kaolin-adsorbed sera according to the technique of Clarke, *et al.* (32), adapted to microtiter plates and following the procedures described in the document *Técnicas de laboratorio para el diagnóstico y la caracterización de los virus del dengue* (33). The test was conducted for EEEV, WEEV, and VEEV, and nine hamsters were also evaluated for YFV. We used the same antigens donated by the CDC. A shortage of antigens did not allow testing other arboviruses or more hamsters for YFV. An HI titer of 1:20 or higher inhibiting hemagglutination produced by four antigen units was considered positive. Hamsters (5-7) (table S1) were analyzed before and after their exposure at the sampling site (34). After exposure, hamsters were euthanized and their tissues (brain, heart, lungs, kidneys, liver, spleen, and skeletal muscle) were processed for IC inoculation in suckling mice Balb/C4 and analyzed by RT-PCR.

Mosquitoes were identified, classified, and grouped by species. Spearman correlation was carried out using SPSS to test the relationship between the number of mosquitoes captured by species and location and the proportion of human samples showing IgG Abs reactive against the arboviruses tested. This nonparametric test was chosen given that the proportion of samples having Abs was calculated on categorical data (yes/no). Mosquitoes pooled by species in groups of 50 were crushed in a sterile environment and processed for intracerebral (IC) inoculation in suckling mice Balb/C4 and RT-PCR analysis.

RT-PCR for flaviviruses and alphaviruses was conducted on samples from febrile humans, hamster tissues, and mosquito pools according to Ayers, *et al.* (35) and Sánchez-Seco, *et al.* (36), respectively.

Table 1. Percentages of Abs against the arbovirus evaluated in the civilian population (conscripts not included), N=1,223 to 1,263. The number of samples analyzed varied depending on sample or reagent availability.

Virus	Percentage (Positives/analyzed)	
DENV	20,63	(260/1,260)
YFV	62,67	(769/1,227)
SLEV	51,29	(635/1,238)*
WNV	63,61	(778/1,223)*
EEEV	8,63	(109/1,263)*
WEEV	4,67	(59/1,263)*
VEEV	7,60	(96/1,263)*

DENV: Dengue virus, YFV: Yellow fever Virus, SLEV: Saint Louis encephalitis Virus, WNV: West Nile encephalitis Virus, EEEV: Eastern equine encephalitis virus, WEEV: Western equine encephalitis virus, VEEV: Venezuelan equine encephalitis virus

* There were monotypic results as follows: WNV 69 (34 Vincas, 21 Manglaralto, and 14 Puyo); SLEV 20 (5 Vincas, 2 Manglaralto, 13 Puyo); EEEV (11 Vincas, 39 Manglaralto, 4 Puyo); WEEV (3 Vincas, 10 Manglaralto, 5 Puyo); VEEV (25 Vincas, 23 Manglaralto, 16 Puyo).

Results

Analysis of IgG Abs against selected arboviruses was performed on 1,842 human sera. We found Abs for all the viruses investigated: DENV, YFV, SLEV, WNV, EEEV, WEEV, and VEEV. The percentages of Abs against different arboviruses in 1,263 samples (without including conscripts) are shown in Table 1. The flaviviruses showed the highest seroprevalence with WNV (63.61%), followed by YFV (62.67%), SLEV (52.29%), and DENV (20.63%); the alphaviruses showed the lowest prevalence, particularly WEEV (4.67%). Some samples reacted with only one of the viruses tested (monotypic samples): WNV: 58, SLEV: 20, EEEV: 54, VEEV: 64, and WEEV: 18. The frequency of monotypic samples according to the age of the patient is shown in figures S1-S5. Individuals between 2 and 82 years of age showed monotypic reactions.

The results of IgG analysis by location are shown in figure 2. A total of 474 samples were studied in Vincas; the highest seroprevalence was found for WNV, 63.59% (276/434), and the lowest was for WEEV, 4.85% (23/474). In Manglaralto, we screened 496 samples. The highest seroprevalence was found for WNV, 87.7% (435/496), and the lowest for WEEV, 5.84% (29/496). In Puyo, we analyzed 872 samples comprising 293 samples from the civilian population and 579 from conscripts. For the civilian population, the highest seroprevalence was found for YFV, 52.75% (153/290), and the lowest for WEEV, 2.38% (7/293). Puyo is one of the Amazonian provinces subject to regular YFV vaccination.

The percentage of conscripts with IgG Abs against arbovirus is shown in figure 3a and b. Two groups (group 1: 61 individuals and group 2: 67 individuals) recently vaccinated against YFV were sampled three times. For group 1, the percentage of response to the vaccine was 85.05% and between 23.15% and 37.84% showed Abs against DENV, WNV, and SLEV. In group 2, 81.31% showed Abs against YFV, and between 5.90% and 42.74% showed Abs against DENV, WNV, and SLEV.

A total of 102 individuals were registered as febrile and analyzed for IgM Abs against WNV and DENV, and the detailed results are shown in Table S2. Four individuals from Puyo (30.76%-4/13) showed IgM Abs reactive against DENV, one in the civilian population, and three in the second group of conscripts (two were positive in the second sampling and the other in the third

sampling). Two samples showed monotypic IgM Abs-reactive against WNV: one from a 19-year-old female in Vinces (1.66%-1/60) and another from a 53-year old woman in Manglaralto (5.55% -1/18).

A total of 1,343 samples of nonfebrile individuals (including conscripts) were analyzed for IgM Abs against DENV of which 5.06% (18/356) in Vinces, 2.42% (12/496) in Manglaralto, and 7.94% (39/491) in Puyo showed Abs. A total of 893 samples of nonfebrile individuals (including conscripts) analyzed for IgM Abs against WNV demonstrated 0.20% (1/496) positivity from Manglaralto and 0.20% (1/491) positivity from Puyo.

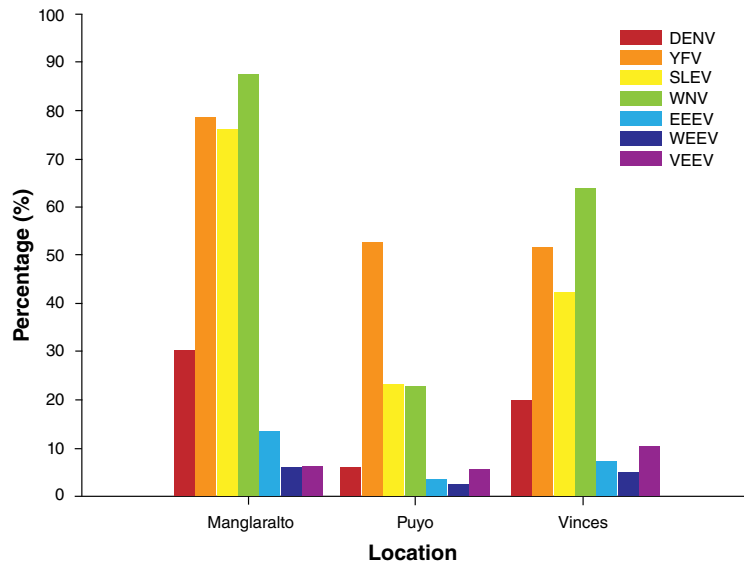


Figure 2. Percentage of civilian people with IgG Abs against selected flaviviruses and alphaviruses in three locations of Ecuador, method used: ELISA. DENV: Dengue virus, YFV: Yellow fever virus, SLEV: Saint Louis encephalitis virus, WNV: West Nile virus, EEEV: Eastern equine encephalitis virus, WEEV: Western equine encephalitis virus, VEEV: Venezuelan equine encephalitis virus

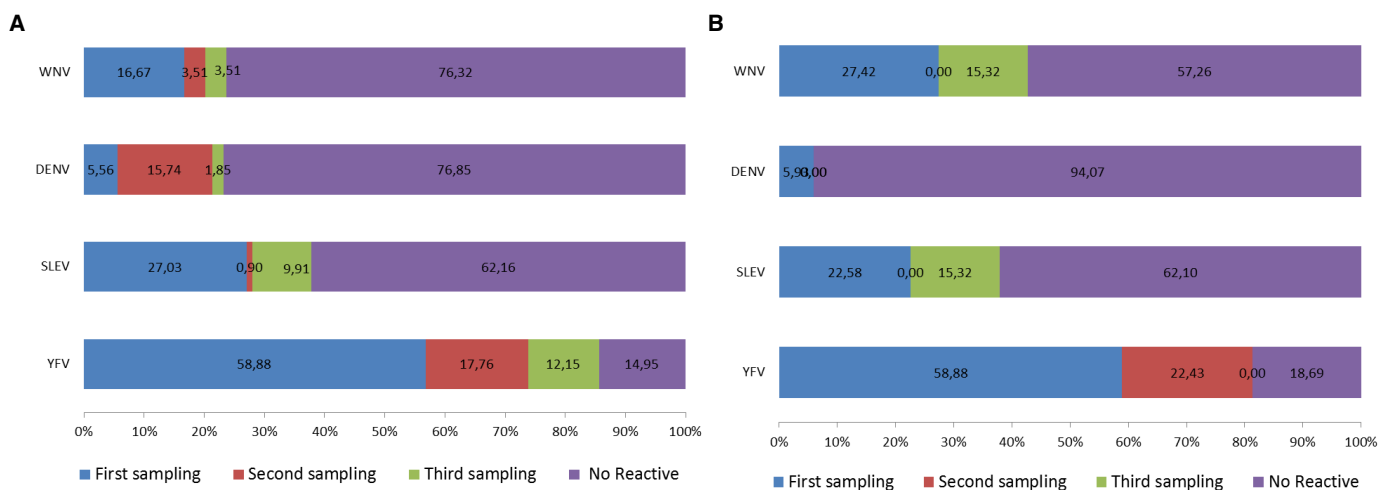


Figure 3. Percentage of conscripts developing IgG Abs against YFV and other selected flaviviruses during the year after being vaccinated with YFV-17D. Two groups of conscripts (a and b) from the Amazonian Military Fort “Selva Pastaza 17” were sampled and analyzed for the mentioned virus at three different times of the year. The percentage of conscripts with Abs against YFV increased with time. Method used, ELISA. WNV: West Nile virus; DENV: Dengue virus, SLEV: Saint Louis encephalitis virus, YFV: Yellow fever virus. a) First group of conscripts. b) Second group of conscripts. Each bar shows the increasing percentage of Abs for each virus during the three sampling periods.

The HI results are shown in tables S3 and S4; 149 equines were analyzed. Hemagglutination-inhibiting Abs were found for all the antigens evaluated at serum dilutions of 1:20-1:1280. Counting the monotypic results and the highest dilution showing complete inhibition of hemagglutination in heterotypic reactions, 1.34% (2/149) of equines demonstrated Abs to EEEV, 5.37% (8/149) to WEEV, and 6.04% (9/149) to VEEV across all sampling sites. Abs to EEEV were found in Vincas, Abs to WEEV were detected in Vincas and Manglaralto, and Abs against VEEV were detected in all the locations sampled. Hemagglutination-inhibiting Abs at higher serum dilutions were found for WEEV in one animal in Vincas (1:1280) (table S3).

A total of 84 hamsters were used as sentinels. After exposure in the field, 22.62% of them demonstrated Abs to EEEV (18.51% -5/27 in Vincas, 15.63% -5/32 in Manglaralto, and 25.71% -9/35 in Puyo), 20.24% showed Abs to VEEV (7.41% -2/27 in Vincas, 31.25% -10/32 in Manglaralto, and 20% -7/35 in Puyo), and 2.38% seroconverted to YFV (22.22% -2/9 in Puyo) (table S4). Hemagglutination-inhibiting Abs at higher serum dilutions were found for YFV in one hamster in Puyo (1:640) and for EEEV in two hamsters in Manglaralto (1:1280). None of the hamsters became sick.

A total of 73,505 mosquitoes were captured. The number by locality and species is described in table S5. The most common species was *Culex (Mel)* spp. (N=63.057). The most abundant by location were *Culex (Mel)* spp. in Vincas (N=62.736), *Aedes (Stg) aegypti* in Manglaralto (N=912), and *Coquillettidia venezuelensis* in Puyo (N=160). Correlation results are shown in table S6. There was a very strong negative correlation ($\rho=-1$, $p\geq 0.1$) between *Psorophora ferox* and samples with Abs against DENV, SLEV, WNV, EEV, WEEV, and between *C. venezuelensis* or *A. albimanus* and samples showing Abs for YFV ($\rho=-1$, $p\geq 0.1$). A strong positive correlation was found between *Mansonia pseudotitillians/indubitans* or *Anopheles (Nys) triannulatus* and the proportion of individuals showing Abs against VEEV ($\rho=1$, $p\geq 0.1$). There was a positive correlation between *A. aegypti* and DENV, SLEV, WNV, EEV, and WEEV, but it was not significant. A list of mosquito species identified in this study and the arboviruses they harbor according to viral isolation studies elsewhere is shown in table S7.

RT-PCR analysis of 128 mosquito pools and 119 hamster tissues did not lead to the amplification of *Flavivirus* or *Alphavirus* RNA.

We inoculated 807 suckling Balb/C mice, 576 with hamster tissue and 231 with suspensions of pooled mosquitoes. No virus was isolated.

Discussion

Serosurvey of arboviruses is constrained by Ab cross-reactivity because of antigenic similarities between members of the same virus family cocirculating in the same region. The plaque reduction neutralization test (PRNT) is the gold standard for the specific detection of Abs, but it is difficult to implement in resource-limited countries. ELISA and HIA tests are valuable alternatives when monotypic results are accounted for. Using these techniques, we report the percentage of individuals with IgG Abs reactive against DENV, YFV, WNV, SLEV, EEEV, WEEV, and VEEV and with IgM Abs reactive against DENV and WNV. We found monotypic results for WNV, SLEV, and each of the encephalitis viruses evaluated while the frequency was found in individuals of different ages. We also demonstrated the seroconversion of naive sentinel hamsters to the EEEV and VEEV in all sampling locations and for YFV in

Amazonia. Mosquito genera recognized as vectors of arboviruses were found in all locations studied. We discuss our findings in the context of arboviruses whose activity has been confirmed in Ecuador and with the current surveillance schemes.

Monotypic IgG Abs against WNV were found in Manglaralto-Santa Elena Province and Vinces-Los Ríos Province (N=58: 34 Vinces, 24 Manglaralto). IgM Abs against this virus were also found in two IgG-positive samples, one from Manglaralto and one from Vinces. The result in Vinces is consistent with the finding of specific IgG Abs against this virus in equines sampled during 2007-2009 by Coello (21); thus, it is probable that WNV infection occurred in humans in this region during these years. The confirmation of human infection would require the use of PNRT; however, these findings warrant further investigation of the activity of this virus in humans, vectors, and potential reservoirs. Serosurvey of birds in Guayaquil (a coastal city around 100 km from Vinces) did not find evidence of WNV infection at this location during 2011 (37). Analysis of SLEV showed 20 monotypic results (2 in Manglaralto, 13 in Puyo, and 5 in Vinces). From 1974 to 1978, SLEV was isolated on the Ecuadorian Coast from *Culex nigripalpus* mosquitoes (isolated 76 V-1177 and 24684) collected in Huertas Negras-Tenguel/Guayas and Puerto Nuevo-Vinces/Los Ríos and sentinel hamsters (isolated 78V-5682) exposed in Playas/Guayas (20). From 2001 to 2004, specific IgM Abs against this virus were found in febrile patients sampled from Ecuadorian Amazonia (25).

A higher percentage of Abs was found against YFV, which was probably due to YFV vaccination history. Overall, the civilian population showed ~60% Abs against YFV, with Puyo showing a higher percentage of civilian people with YFV Abs (52.75%). In conscripts, the percentage of Abs was between 81.31% and 85.05%, which is not optimal but agrees with vaccine efficacy percentages (38,39). Two hamsters seroconverted to YFV in Puyo, which added to the cases of sylvatic yellow fever occurring in Ecuadorian Amazonia showing the active circulation of the virus in this region and the presence of susceptible people. According to information provided by the MSP, mass preventive YFV vaccination in Ecuador was performed in 1944, 1975, 1997, 2005, and 2016, and data about routine immunization of infants have been publicly available since 2007 (40). A worldwide analysis of YFV vaccination from 1970 to 2016 (41) shows a cumulative vaccination coverage of ~ 60% in the Ecuadorian Amazonia and of ~ 30% in the entire country and recommends reaching the 80% threshold to prevent or control outbreaks.

Regarding *Alphavirus*, we found IgG Abs reactive against VEEV, EEEV, and WEEV in humans and equines and Abs to VEEV and EEEV in naive hamsters. All these viruses were isolated in Ecuador by Calisher, *et al.* between 1974 and 1978 (20). VEEV comprises six antigenic subtypes (I-VI) of which I-AB and I-C are associated with epizootic/epidemic activity in equines and humans while other serotypes circulate in natural enzootic cycles (42). The epidemic subtype IB (now I-AB) and the enzootic 1-D have been reported in Ecuador; IB, in particular, was reported from a horse showing neurological disease in 1944 and during the outbreak of 1969 (7). The isolates from 1969 were antigenically similar to those causing outbreaks in Central and North America (42) and likely originated from incompletely formalin-inactivated vaccines (18,19). IgM Abs against VEEV have been detected in Ecuadorian individuals since 1958, then in 1960, and from febrile patients sampled during 2000-2004 (7). The emergence of epizootic/epidemic strains from enzootic VEEV has also been shown and justifies surveillance attention (43,44). For

EEEV, specific IgM Abs were detected in two equines showing neurological signs from Chongón, Guayas Province, in 2013 (26). EEEV circulating in South America is now known as *Madariaga virus* (45) and has been linked to neurologic disease in humans and horses (46). WEEV has not been reported to cause epizootics or epidemics in Ecuador.

As regards mosquitoes, most of the species/genera identified in this study are known vectors of arboviruses elsewhere (table S7). For example, some *Culex* species are vectors of WNV, SLEV, and VEEV, and the presence of these mosquitoes in all locations is consistent with the finding of Abs against the viruses they transmit. *A. aegypti*, the main vector of DENV, was found only in Manglaralto, although Abs against dengue were found in all locations. The absence of this mosquito species in the other locations studied could be due to sampling bias; in Manglaralto, traps were placed near human settlements and in Puyo and Vinces they were placed in more forested areas. Correlation data between species and the proportion of human individuals showing IgG Abs against arbovirus should be interpreted with caution because few locations were analyzed (N=3). *Anopheles nuneztovari* has not been reported in Ecuador before, but this species is difficult to identify and will need further confirmation. Anopheles are not usual vectors for arboviruses, but the finding of unreported species highlights the importance of carrying out more studies on mosquitoes.

By 2009-2012, arboviral surveillance in Ecuador comprised DENV and YFV through ELISA and nucleic acid detection. After the arrival of ZIKV and CHIKV and the confirmation of OROV, the surveillance was extended to these viruses. Following our results, a percentage of negative samples are currently analyzed for VEEV, EEEV, and MAYV by RT-PCR. Given the emergence and reemergence of arboviral diseases worldwide and their continuous spread, we strongly recommend widening the analysis and surveillance of other arboviruses, especially those isolated previously or detected in febrile patients in the country. These must include the arbovirus surveyed here but also the ILHV and the Playas virus. This last virus, isolated in Ecuador in 1974-1978, is genetically similar to the Cache Valley virus and the Maguari virus, which have been reported to cause human disease. Likewise, we emphasize the need for updated studies and surveillance of mosquito ecology and their vectorial capacity for arbovirus transmission.

We also urge for the establishment of a set of recommendations given by the Global Arbovirus Group of Experts (GAGE) (47), which include strengthening laboratory capacity through the implementation of multiplex diagnostic tests reliable for differential diagnosis, access to viral isolation, sequencing, and genotyping, and encouraging the development of research programs to study the mechanism of arboviral evolution, emergence, and dispersal. Implementation of viral isolation would allow phenotypic characterization and availability of reagents for serological studies, which, in its turn, will reduce the dependence on international reference centers for local diagnosis (48). A constraint of this research was the lack of a local method for the specific analysis of Abs, such as PNRT, which requires cell culture, a procedure used intermittently by the MSP surveillance laboratories. Sequencing and genotyping could now be approached through genomic technologies, whole genome sequencing, and the simultaneous analysis of several samples making it useful for rapid outbreak investigations, viral phylogeography, and evolutionary studies (49-51). Improving epidemiological surveillance and implementation of the recommendations provided by the

GAGE could be achieved locally and regionally by promoting collaboration between public laboratories and academia, as recommended by Miranda, *et al.* (52); this approach would be particularly useful for developing countries where infrastructure and technical and economic resources are scarce.

Acknowledgments

We thank Aracely Alava, ex-Director of the Virology Department of INHMTLIP and Charles Calisher, Professor Emeritus, Colorado State University, USA for providing logistic support and scientific advice; Laura Kramer, Director of the Arbovirus Laboratory of the Wadsworth Center of New York, for her critical reading of the manuscript; Michelle Kalamandeen for her help with maps, and Virginia Burgos and Nancy Cajas for performing some of the ELISA tests. Antigens for in-house ELISAs were provided by the CDC, Fort Collins.

References

1. Gubler DJ, Vasilakis N. The Arboviruses: Quo Vadis? Norfolk: Caister Academic Press; 2016. p. 1-6. <https://doi.org/10.21775/9781910190210.01>
2. Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: Priorities for research and public health. *Lancet Infect. Dis.* 2017;17:e101-6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30518-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30518-7)
3. Karabatsos N. International catalogue of arboviruses, including certain other viruses of vertebrates. San Antonio, Tex.: American Society of Tropical Medicine and Hygiene for the Subcommittee on Information Exchange of the American Committee on Arthropod-borne Viruses; 1985.
4. Mayer SV, Tesh RB, Vasilakis N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. *Acta Trop.* 2017;166:155-63. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.11.020>
5. Borja Lavayen C. La fiebre amarilla. Apuntes sobre la epidemia de 1880. In: La fiebre amarilla y los médicos de Guayaquil. Quito: Banco Central del Ecuador; 1987. p. 11-81.
6. Alava AA, Mosquera C, Vargas W, Real J. Dengue en el Ecuador 1989-2002. *Rev Ecuat Hig Med Trop.* 2005;42:11-34.
7. Gutiérrez VE, Monath TP, Alava AA, Uriguen BD, Arzube RM, Chamberlain R. Epidemiologic investigations of the 1969 epidemic of Venezuelan encephalitis in Ecuador. *Am J Epidemiol.* 1975;102:400-13.
8. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica-MSP. Enfermedades transmitidas por vectores. Fiebre Chikungunya. Semana epidemiológica 52/2018. Accessed: August 15, 2020. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/01/GACETA-VECTORES-SE-52.pdf>
9. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica-MSP. Zika. Semana epidemiológica 52/2018. Accessed: August 15, 2020. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/01/GACETA-VECTORES-SE-52.pdf>
10. Monath TP. Yellow fever: An update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:11-20. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00016-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00016-0)
11. Becerra L. Informe del Director de Sanidad Pública. N 195. Al Ministro de lo Interior y Sanidad. Guayaquil 27 de mayo. In: Guayaquil: 1740-1919 Crónica y reflexiones epidemiológicas sobre la fiebre amarilla en la ciudad. Guayaquil: Facultad de Ciencias Psicológicas, Universidad de Guayaquil; 2004. p. 165-6.
12. García E. La fiebre amarilla en Ecuador. *Rev Ecuat Hig Med Trop.* 1953;10:1-7.
13. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica-MSP. Enfermedades transmitidas por vectores Ecuador, SE 01- 27 - 2020. Accessed: August 16, 2020. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/07/ETV-SE-27.pdf>
14. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica-MSP. Enfermedades transmitidas por vectores. Dengue. SE01-31/2020. Accessed: August 15, 2020. Available from <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/08/Vectores-SE-31.pdf>

15. Gutiérrez VE. Encefalitis venezolana en el Ecuador. Brote epizootómico de 1972. *Rev Ecuat Hig Med Trop.* 1977;30:169-88.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venezuelan equine encephalitis. Arbovirus Catalog. Accessed: August 15, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/arbovat/VirusDetails.aspx?ID=507&SID=10>
17. Young NA. Origin of epidemics of Venezuelan equine encephalitis. *J Infect Dis.* 1972;125:565-7.
18. Kinney RM, Tsuchiya KR, Sneider JM, Trent DW. Molecular evidence for the origin of the widespread Venezuelan equine encephalitis epizootic of 1969 to 1972. *J Gen Virol.* 1992;73:3301-5. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-73-12-3301>
19. Weaver SC, Pfeiffer M, Marriott K, Kang W, Kinney RM. Genetic evidence for the origins of Venezuelan equine encephalitis virus subtype IAB outbreaks. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60:441-8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.60.441>
20. Calisher CH, Gutiérrez VE, Francy DB, Alava AA, Muth DJ, Lazuick JS. Identification of hitherto unrecognized arboviruses from Ecuador: Members of serogroups B, C, Bunyamwera, Patois, and Minatitlan. *Am J Trop Med Hyg.* 1983;32:877-85. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1983.32.877>
21. Coello R. Presencia del virus del Nilo occidental en equinos (*Equus caballus*) de dos humedales de la Provincia de los Ríos, año 2007 al 2009. *Revista de la Universidad de Guayaquil.* 2011;111:15-22.
22. Johnson BW, Cruz C, Felices V, Espinoza WR, Manock SR, Guevara C, *et al.* Ilheus virus isolate from a human, Ecuador. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:956. <https://doi.org/10.3201/eid1306.070118>
23. Izurieta R, Macaluso M, Watts D, Tesh R, Guerra B, Cruz L, *et al.* Hunting in the rainforest and Mayaro virus infection: An emerging alphavirus in Ecuador. *J Glob Infect Dis.* 2011;3:317. <https://doi.org/10.4103/0974-777x.91049>
24. Wise EL, Pullan ST, Márquez S, Paz V, Mosquera JD, Zapata S, *et al.* Isolation of oropouche virus from febrile patient, Ecuador. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:935. <https://doi.org/10.3201/eid2405.171569>
25. Manock SR, Jacobsen KH, De Bravo NB, Russell KL, Negrete M, Olson JG, *et al.* Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81:146-51.
26. World Organization for Animal Health-OIE. Encefalomiелitis equina del este, Ecuador. 2013. Accessed: August 15, 2020. Available from: https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=13534&newlang=es
27. Groseth A, Vine V, Weisend C, Guevara C, Watts D, Russell B, *et al.* Maguari virus associated with human disease. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:1325. <https://doi.org/10.3201/eid2308.161254>
28. Metcalf CJE, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, Lessler J, *et al.* Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet.* 2016;388:728-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30164-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30164-7)
29. Beaty BJ, Calisher CH, Shope RE. Arboviruses. En: Lennette EH, Lennette DA, Lennette ET, editors. *Diagnostic procedures for viral, rickettsial, and chlamydial infections.* 7th edition. Washington: American Public Health Association 1995; p.189-212.
30. Sudia WD, Chamberlain RW. Battery-operated light trap, an improved model. *Mosq News.* 1962;22:126-9.
31. Johnson AJ, Martin DA, Karabatsos N, Roehrig JT. Detection of anti-arboviral immunoglobulin G by using a monoclonal antibody-based capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1827-31. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.5.1827-1831.2000>
32. Casals J. Immunological techniques for animal viruses. In: *Methods in virology.* New York: Elsevier; 1967. p. 113-98. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-3219-5.50010-X>
33. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. Técnicas de laboratorio para el diagnóstico y la caracterización de los virus del dengue. Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"; 2013.
34. Sudia WD, Lord RD, Hayes RO. Collection and processing of vertebrate specimens for arbovirus studies. Atlanta: US Department of Health, Education and Welfare; 1970. p. 28-46.

35. Ayers M, Adachi D, Johnson G, Andonova M, Drebot M, Tellier R. A single tube RT-PCR assay for the detection of mosquito-borne flaviviruses. *J Virol Methods*. 2006;135:235-9. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2006.03.009>
36. Sánchez-Seco MP, Rosario D, Quiroz E, Guzmán G, Tenorio A. A generic nested-RT-PCR followed by sequencing for detection and identification of members of the alphavirus genus. *J Virol Methods*. 2001;95:153-61. [https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(01\)00306-8](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(01)00306-8)
37. Eastwood G, Goodman SJ, Hilgert N, Cruz M, Kramer LD, Cunningham AA. Using avian surveillance in Ecuador to assess the imminence of West Nile virus incursion to Galápagos. *Ecohealth*. 2014;11:53-62. <https://doi.org/10.1007/s10393-014-0911-5>
38. Guerra HL, Sardinha TM, da Rosa AP, Lima e Costa MF. Effectiveness of the yellow fever vaccine 17D: An epidemiologic evaluation in health services. *Rev Panam Salud Pública*. 1997;2:115-20.
39. Staples JE, Gershman M, Fischer M. Yellow fever vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-27.
40. World Health Organization. Ecuador: WHO and UNICEF estimates of immunization coverage: 2019 revision. Accessed: August 15, 2020. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/ecu.pdf
41. Shearer FM, Moyes CL, Pigott DM, Brady OJ, Marinho F, Deshpande A, *et al*. Global yellow fever vaccination coverage from 1970 to 2016: An adjusted retrospective analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1209-17. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30419-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30419-X)
42. Franck PT, Johnson KM. An outbreak of Venezuelan equine encephalomyelitis in Central America: Evidence for exogenous source of a virulent virus subtype. *Am J Epidemiol*. 1971;94:487-95. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121346>
43. Rico-Hesse R, Weaver SC, De Siger J, Medina G, Salas RA. Emergence of a new epidemic/epizootic Venezuelan equine encephalitis virus in South America. *Proc Natl Acad Sci*. 1995;92:5278-81. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5278>
44. Forrester NL, Wertheim JO, Dugan VG, Auguste AJ, Lin D, Adams AP, *et al*. Evolution and spread of Venezuelan equine encephalitis complex alphavirus in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005693. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005693>
45. Arrigo NC, Adams AP, Weaver SC. Evolutionary patterns of eastern equine encephalitis virus in North versus South America suggest ecological differences and taxonomic revision. *J Virol*. 2010;84:1014-25. <https://doi.org/10.1128/JVI.01586-09>
46. Carrera JP, Forrester N, Wang E, Vittor AY, Haddow AD, López-Vergès S, *et al*. Eastern equine encephalitis in Latin America. *N Engl J Med*. 2013;22;369:732-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212628>
47. Espinal MA, Andrus JK, Jauregui B, Waterman SH, Morens DM, Santos JI, *et al*. Emerging and reemerging aedes-transmitted arbovirus infections in the region of the Americas: Implications for health policy. *Am J Public Health*. 2019;109:387-92. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304849>
48. Calisher CH, Blair CD, Bowen MD, Casals J, Drebot MA, Henchal EA, *et al*. Identification of arboviruses and certain rodent-borne viruses: Reevaluation of the paradigm. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:756. <https://doi.org/10.3201/eid0704.010431>
49. Faria NR, Kraemer MU, Hill SC, De Jesus JG, Aguiar RS, Iani FC, *et al*. Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. *Science*. 2018;361:894-9. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7115>
50. Holmes EC. RNA virus genomics: A world of possibilities. *J Clin Invest*. 2009;119:2488-95. <https://doi.org/10.1172/JCI38050>
51. Coffey LL, Page BL, Greninger AL, Herring BL, Russell RC, Doggett SL, *et al*. Enhanced arbovirus surveillance with deep sequencing: Identification of novel rhabdoviruses and bunyaviruses in Australian mosquitoes. *Virology*. 2014;448:146-58. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.09.026>
52. Miranda JJ, Castro-Ávila AC, Salicrup LA. Advancing health through research partnerships in Latin America. *BMJ*. 2018;16;362:k2690. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2690>

Artículo original

Seroprevalencia de *Brucella canis* en perros de un refugio para animales de compañía en Bogotá, Colombia

Astrid-Jullieth Laverde¹, Daniela Restrepo-Botero¹, Diego Hernández-Pulido¹, José Luis Rodríguez-Bautista², Isabel-Sofía Sandoval¹

¹ Facultad de Medicina Veterinaria, Fundación Universitaria Agraria de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Rio de Janeiro, Brasil

Introducción. El riesgo de infección con *Brucella canis* en humanos y perros aumenta con la exposición constante a perros portadores asintomáticos. En Colombia hay evidencia de infección con *B. canis* en personas que conviven con perros. Una preocupación adicional en Bogotá es la falta de información actualizada sobre la prevalencia de la infección en perros destinados a programas de adopción.

Objetivo. Establecer la seroprevalencia de la infección por *B. canis* en perros de un refugio para animales de compañía destinados a la adopción en Bogotá.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio descriptivo de corte transversal en un refugio para animales de Bogotá. Se detectaron anticuerpos contra *B. canis* en el suero de 51 perros (28 hembras y 23 machos) mediante una prueba inmunocromatográfica de flujo lateral. Asimismo, los individuos positivos se analizaron con PCR para la detección del ADN de *Brucella* spp.

Resultado. La seroprevalencia de *B. canis* fue del 1,96 % (1/51). El perro seropositivo correspondió a una hembra asintomática de tres años de edad en la cual no se detectó ADN bacteriano en sangre mediante la PCR.

Conclusiones. La seroprevalencia representada por un solo perro con IgG anti-*B. canis* puede considerarse un riesgo potencial para las poblaciones de perros y humanos, ya que podría tratarse de un animal con infección persistente capaz de diseminar la bacteria.

Palabras clave: brucelosis; perros; zoonosis; cromatografía de afinidad; salud pública.

Seroprevalence of *Brucella canis* in canines from a dog shelter in Bogotá, Colombia

Introduction: The risk of *Brucella canis* infection in humans and dogs has increased due to the permanent exposure to asymptomatic carrier dogs. In Colombia, there is evidence of *B. canis* infection in humans living with dogs. In the case of Bogotá, an additional concern is the lack of updated information related to the prevalence of the infection in dogs.

Objective: To determine the seroprevalence of infection by *B. canis* in dogs intended for adoption programs in Bogotá.

Materials and methods: By means of a descriptive cross-sectional study carried out in a dog shelter in Bogotá, anti-*B. canis* IgG antibodies were detected in the serum from 51 dogs (28 females and 23 males) using a lateral-flow immunochromatographic test. Additionally, seropositive animals were analyzed with PCR to detect *Brucella* spp DNA.

Results: *Brucella canis* seroprevalence was 1.96% (1/51). The seropositive dog was an asymptomatic three-year-old she-dog in which no bacteria DNA was detected in the blood through PCR.

Conclusions: The seroprevalence determined in this study represented by a single dog with anti-*B. canis* IgG can be considered a potential risk both for canine and human populations since this single dog could have a persistent infection capable of spreading the bacteria.

Keywords: Brucellosis, dogs; zoonoses; chromatography, affinity; public health.

La bacteria *Brucella canis* es considerada el principal agente causal de la brucelosis canina (1-3), aunque otras especies del género, como *B. abortus*, *B. suis* y *B. melitensis*, pueden infectar de forma transitoria a los perros (4). El cuadro clínico en el perro es variable y se encuentran desde casos asintomáticos (1,5,6), hasta abortos, orquitis, epididimitis, prostatitis (2,7), discoespondilitis (8), endoftalmítis (9) o linfadenomegalia (10). La transmisión a los animales vulnerables suele darse por medio del coito, los aerosoles o por contacto directo de mucosas o piel lesionada con material contaminado con el agente patógeno (2,11).

Recibido: 06/02/2020

Aceptado: 27/11/2020

Publicado: 27/11/2020

Citación:

Laverde A-J, Restrepo-Botero D, Hernández-Pulido D, Rodríguez-Bautista JL, Sandoval I-S. Seroprevalencia de *Brucella canis* en perros de un refugio para animales de compañía en Bogotá, Colombia. Biomédica. 2021;41:260-70. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5409>

Correspondencia:

Isabel Sofía Sandoval, Facultad de Medicina Veterinaria, Fundación Universitaria Agraria de Colombia, Calle 170 No 54A - 10, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 667 1515, extensión 222
isabelssb@gmail.com y sandoval.isabel@uniagraria.edu.co

Contribución de los autores:

Astrid-Jullieth Laverde y Daniela Restrepo-Botero: toma y procesamiento de muestras y redacción del manuscrito

Diego Hernández-Pulido: coordinación de la selección del refugio y de la toma de muestras, y revisión del manuscrito

José Luis Rodríguez-Bautista: diseño del estudio y redacción del manuscrito

Isabel-Sofía Sandoval: diseño del estudio, toma y procesamiento de muestras y redacción del manuscrito

Financiación:

Este trabajo se llevó a cabo con el apoyo financiero de la Vicerrectoría de Investigaciones de la Fundación Universitaria Agraria de Colombia.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

Se sabe que los fluidos vaginales posteriores a un aborto y el semen de animales infectados podrían constituir algunas de las fuentes más importantes de contagio para otros perros y para las personas, dada la elevada concentración de bacterias presentes en estas secreciones (11,12). Sin embargo, como *B. canis* puede persistir en secreciones vaginales no asociadas con el período de celo (estro) y en órganos diferentes a los reproductivos, el agente patógeno puede también diseminarse de manera intermitente y en bajas concentraciones en orina, saliva y secreciones nasales, por lo que la castración de hembras y machos no elimina totalmente el riesgo de contagio (2,11-14).

El tratamiento antibiótico para la brucelosis canina no siempre es efectivo para erradicar la bacteria, por lo que pueden presentarse picos recurrentes de bacteriemia después de finalizado el tratamiento (15,16), lo cual podría aumentar el riesgo de diseminación bacteriana a individuos vulnerables.

El contacto directo con semen, secreciones, membranas fetales y cachorros abortados de hembras infectadas, sigue siendo la principal ruta de transmisión al ser humano (17,18). La infección también puede ocurrir por medio de fómites y se sabe que la bacteria puede sobrevivir por largos períodos en el suelo y el agua contaminados (11,19,20).

Es muy probable que la infección por *B. canis* en los seres humanos se encuentre subdiagnosticada debido a la sintomatología inespecífica (3,4,13), y a que la bacteria no se puede identificar mediante las pruebas serológicas empleadas de rutina para el diagnóstico de otras especies del género (13). Aunque todavía se consideran poco frecuentes, un número creciente de estudios en la última década ha documentado infecciones con *B. canis* como causa de endocarditis, peritonitis y otros cuadros clínicos (4). En Colombia, la bacteria se aisló por primera vez en el 2009 en la sangre de una mujer asintomática propietaria de un criadero, cuyos perros presentaban problemas reproductivos asociados con la infección por *B. canis* (21). Posteriormente, Sánchez-Jiménez, *et al.*, informaron dos casos no publicados de médicos veterinarios seropositivos y con sintomatología sugestiva de brucelosis (22).

Desde el punto de vista zoonótico, quizá lo más relevante de esta bacteria es el riesgo ocupacional que representa para veterinarios, criadores de perros y empleados de refugios o perreras (18). No obstante, es poco el énfasis en el riesgo de transmisión por perros destinados a la adopción. Aunque *B. canis* se considera de bajo potencial zoonótico en comparación con otras especies del mismo género, se ha demostrado que el contacto estrecho con perros infectados aumenta el riesgo de contagio (13,17,23), especialmente en adultos mayores, niños e individuos inmunocomprometidos (2,24). La zoonosis por *B. canis* parece ser un problema emergente en residentes de barrios urbanos marginales y de bajo nivel socioeconómico, en los que sean numerosos los perros callejeros (4).

La seroprevalencia de *B. canis* en algunos albergues de caninos en Colombia varía entre 0 % en Envigado (25) y Bucaramanga (26), y 6,78 % en Medellín (27). No hay publicaciones recientes de estudios en refugios de Bogotá. En el ámbito mundial, los resultados también varían, pues se han encontrado prevalencias que oscilan entre 0,4 y 20,9 % en perros de refugios o domésticos (10,11,24,28-32).

En el diagnóstico serológico y como prueba de tamización, puede emplearse la detección cualitativa de anticuerpos IgG anti-*B. canis* mediante inmunocromatografía rápida (Anigen™), con 93,0 % de sensibilidad

y 100,0 % de especificidad (33); posteriormente, es posible recurrir a pruebas complementarias como la de aglutinación rápida en placa con 2β-mercaptoetanol (PARP-2ME) (19).

El cultivo de sangre se considera la prueba de referencia, pero tiene poca sensibilidad y los resultados se demoran, por lo que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede considerarse una prueba de ayuda diagnóstica complementaria en el seguimiento o vigilancia de la enfermedad, pues detecta pequeñas cantidades del ADN bacteriano. La amplificación de un fragmento del gen *bp26*, que codifica para la proteína periplasmática e inmunodominante BP26 de *Brucella* spp. (34), con una sensibilidad de 92,6 % y una especificidad de 90,0 % frente al hemocultivo, puede ser la prueba de elección o complementaria para el diagnóstico de la infección por *B. canis* (35).

Teniendo en cuenta la escasa información epidemiológica sobre esta zoonosis, el objetivo de este estudio transversal fue determinar la seroprevalencia de *B. canis* en perros de un refugio para animales de compañía ubicado en Bogotá.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio descriptivo de corte transversal en un refugio de animales ubicado en Bogotá, que funciona como albergue transitorio de perros abandonados en la zona urbana, donde permanecen hasta su adopción, muerte o eutanasia.

Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra (*n*) en una población de 145 perros, se empleó el módulo “Tamaño de muestra: detectar enfermedad (muestreo aleatorio y diagnóstico perfecto,” de la plataforma *Working in Epidemiology* (WinEpi) (<http://www.winepi.net/f101.php>). La prevalencia mínima esperada se fijó en 5,0 % con un nivel de confianza del 95,0 % y se obtuvo un número de 51 individuos seleccionados mediante muestreo aleatorio por conveniencia.

Toma de muestras

Después de obtener el consentimiento informado de la propietaria del refugio, se tomaron muestras de sangre por punción de las venas yugular o cefálica de los animales, en tubos al vacío sin anticoagulante (Vacutainer system™); las muestras se rotularon con la respectiva identificación del animal y se refrigeraron hasta su envío al laboratorio. Los sueros se obtuvieron por centrifugación a 1.008g durante 5 minutos y, posteriormente, se congelaron a -20 °C en tubos de polipropileno de 1,5 ml (Eppendorf Tubes™) hasta el momento de su procesamiento.

Diagnóstico serológico

Los anticuerpos (IgG) contra *B. canis* se detectaron usando un inmunoensayo de cromatografía de flujo lateral (Bionote, Inc., kit de inmunocromatografía Prueba Rápida Anigen™, Gyeonggi-do, Corea) siguiendo las especificaciones del fabricante. Brevemente, se adicionaron 10 µl de suero al pozo de la muestra, a continuación, se agregaron 2 gotas (aproximadamente 80 µl) de solución tampón diluyente y se interpretaron después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente. La presencia de dos bandas de color (banda *T* y banda *C*) en la ventana de resultados, se interpretó como un resultado positivo de anticuerpos contra *B. canis* (33).

Las muestras positivas por inmunocromatografía se remitieron a un laboratorio externo de referencia para la detección de IgG mediante la prueba de aglutinación rápida en placa con 2 β -mercaptoetanol (PARP-2ME) (19). El procedimiento empleado por el laboratorio fue el siguiente: se mezclaron a partes iguales el 2-mercaptoetanol y el suero problema, y la mezcla se expuso al antígeno de la cepa M de *B. canis*. La aglutinación indicó que el suero era positivo para IgG contra *B. canis*.

Diagnóstico molecular

Las muestras de los animales seropositivos se analizaron por PCR para *Brucella* spp. en ADN extraído a partir de sangre completa previamente recolectada en tubos BD Vacutainer™ con citrato de sodio y los oligonucleótidos BMEI0535F (5'-GCGCATTCTTCGGTTATGAA-3') y BMEI10536R (5'-CGCAGGCGAAAACAGCTATAA-3'), reportados por Sánchez-Jiménez, *et al.*, los cuales amplifican un fragmento de 451 pb del gen *bp26* de *Brucella* (35).

Las condiciones usadas fueron las mismas empleadas por Sánchez-Jiménez, *et al.*, y Olivera, *et al.* (35,36): la solución de reacción contenía 3 μ l de MgCl₂ (3 mM, Fermentas, Foster City, CA, USA), 2,5 μ l de solución tampón Tris-HCl 10 mM; tritón 100X y KCl con pH de 8,8 (Fermentas, Foster City, CA, USA), 0,5 μ l de dNTP (10 mM), 3 μ l de plantilla de ADN (1 ng/ μ l), 0,625 μ l de cada oligonucleótido (0,25 μ M), 0,2 μ l de ADN de polimerasa Taq (5 UI/ μ l, Fermentas Taq DNA polimerasa recombinante, Foster City, CA, USA) y se empleó agua destilada para completar un volumen final de reacción de 25 μ l (35).

La amplificación se hizo en un termociclador PTC 100™ (Perkin-Elmer Inc., San José, CA, USA) en un total de 25 ciclos de desnaturalización durante un minuto a 95 °C, alineamiento de los oligonucleótidos a 64 °C durante 45 segundos, y extensión de la cadena a 72 °C durante tres minutos. Finalizados los 25 ciclos, se realizó una extensión final a 72 °C durante seis minutos (36). Los productos de la PCR se visualizaron en una electroforesis en gel de agarosa al 1 % con 0,5 μ g/ml de bromuro de etidio y la ayuda de un transiluminador ultravioleta (Transilluminator Mini Benchtop Model M-10E™, UVP, Upland, CA, USA). Se utilizó el marcador de peso molecular de 50 pb (50 a 1.000 pb), Generuler™ (Fermentas Inc., Burlington, Canadá) (35).

Como control positivo de la prueba, se utilizó el ADN extraído de la cepa de *B. canis* menos mucoide (M-) empleada en la preparación del antígeno para pruebas serológicas. Como control negativo, se emplearon todos los reactivos de la PCR, excepto el ADN (35).

Análisis de los datos

Se elaboró una base de datos en formato Excel™, en la que se registró la información relevante de los perros evaluados: sexo, edad y estado reproductivo (enteros o castrados, sometidos a orquiectomía u ovariectomía). Mediante el inmunoensayo de cromatografía de flujo lateral, se estableció la seroprevalencia para *B. canis* y se comparó por sexo, grupo etario (grupo I: \leq 1 año; grupo II: $>$ 1 año y $<$ 6 años, y grupo III: \geq 6 años) y estado reproductivo (castrados o enteros) en el grupo de estudio.

Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética y Bioética de la Fundación Universitaria Agraria de Colombia, después de verificar que los protocolos propuestos se ajustaran a las normas éticas para toma de muestras clínicas

en animales, de conformidad con lo establecido en el Artículo 88 y el literal e) del Artículo 87 de la Resolución 8430 de 1993 (Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud), y los artículos 15 y 16, Capítulo I, Título II de la Ley 576 de 2000 (Código de ética para el ejercicio profesional de la medicina veterinaria, la medicina veterinaria y zootecnia y zootecnia).

Resultados

Se analizaron los sueros de 51 perros procedentes de un refugio para animales de compañía, de los cuales 28 eran hembras y 23 machos, 44 eran castrados y siete eran enteros. La edad de los animales fluctuaba entre los 4 meses y los 15 años (cuadro 1).

La seroprevalencia para *B. canis* por inmunocromatografía fue de 1,96. Por otro lado, ninguno de los machos analizados fue seropositivo, en tanto que una hembra (3,6 % del total de hembras) fue seropositiva, tanto por inmunocromatografía como por PARP-2ME, aunque sin evidencia de ADN bacteriano en la sangre en la PCR (figura 1). En cuanto al estado reproductivo, la hembra con anticuerpos anti-*B. canis* estaba esterilizada, lo que se presenta en el 2,3 % de los animales bajo esta condición. Con respecto a la edad, la serorreacción fue de 0,0, 4,3 y 0,0 % para los grupos I, II y III, respectivamente (cuadro 1).

Cuadro 1. Prevalencia de anticuerpos contra *Brucella canis* según, sexo, edad y estado reproductivo de 51 perros de un refugio de mascotas en Bogotá

	Total (n)	Seronegativos n (%)	Seropositivos n (%)
Sexo			
Macho	23	23 (100)	0 (0)
Hembra	28	27 (96,4)	1 (3,6)
Edad (años)			
Grupo I (≤ 1)	10	10 (100)	0 (0)
Grupo II (>1 y <6)	23	22 (95,7)	1 (4,3)
Grupo III (≥ 6)	18	18 (100)	0 (0)
Estado reproductivo			
Castrado	44	43 (97,7)	1 (2,3)
Entero	7	7 (100)	0 (0)
Total	51	50 (98,04)	1 (1,96)

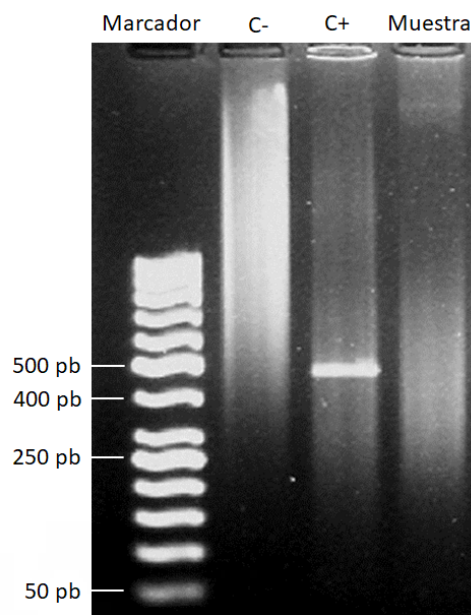


Figura 1. Electroforesis en gel de agarosa al 1 % de la PCR de un fragmento del gen *bp26* de *Brucella* spp. en muestra de sangre completa del perro seropositivo para IgG anti-*B. canis*. Marcador: marcador de peso molecular (Generuler 50 bp DNA Ladder™); C-: control negativo (agua); C+: control positivo. ADN de una cepa (M-) de *B. canis*, amplicón de 451 pb, aproximadamente; muestra: muestra de sangre negativa

Discusión

La seroprevalencia de *B. canis* en el inmunoensayo de cromatografía de flujo lateral en los perros del refugio fue del 1,96 %, correspondiente a una hembra de tres años sin signos clínicos de brucelosis. Esta seroprevalencia difiere de la encontrada en otros estudios en animales de albergues en diferentes regiones de Colombia, y es mayor a la observada en los estudios desarrollados en las ciudades de Envigado (25) y Bucaramanga (26), donde no se encontraron animales seropositivos mediante inmunocromatografía. Por el contrario, la seroprevalencia encontrada en este trabajo fue menor que la reportada en los estudios realizados en animales de albergue en Villavicencio y Medellín, en los que se determinaron valores de 9,3 % (37) y 6,78 % (27), respectivamente, mediante la prueba de aglutinación rápida en placa con 2β-mercaptoetanol (PARP-2ME).

Contrario a esto, la seroprevalencia encontrada en Bogotá fue mayor que la obtenida por Pardo, *et al.*, en un estudio mixto con perros callejeros y domésticos, la cual fue de 1,49 % empleando la prueba PARP-2ME (38).

Por otro lado, cabe resaltar que la seroprevalencia hallada en este estudio fue menor que la reportada en trabajos previos con perros domésticos en tres ciudades colombianas. En Medellín, fue del 2,76 % según la inmunocromatografía (39) y del 6,6 % con la PARP-2ME (40) en perros de asentamientos urbanos de bajo perfil socioeconómico (comunales), y del 11,0 %, en perros de criaderos o de clínicas veterinarias según la prueba de PARP-2ME (23). En Montería, la seroprevalencia encontrada con inmunocromatografía en hembras de entornos urbanos fue de 11,0 % (41). También, vale la pena resaltar que la seroprevalencia hallada es mucho menor que la observada por Castillo, *et al.*, (citado por Giraldo, *et al.*), la cual correspondió al 20,3 % en una clínica veterinaria universitaria de Bogotá en el 2002 (23).

Por otro lado, en el ámbito mundial los reportes de prevalencia de *B. canis* con base en serología o cultivo también se caracterizan por el alto índice de variabilidad, ya que se encuentran valores entre 0,40 y 20,9 % (10,11,28-32).

El amplio rango de prevalencias reportadas en Colombia y otros países podría atribuirse a múltiples factores, entre ellos, el método de muestreo, las características de la población estudiada (2), y la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico empleadas (42).

Es importante tener en cuenta que la seroconversión contra *B. canis* se inicia con el incremento de IgM hacia la tercera o cuarta semana, lo que se puede extender hasta la semana 12 después de la exposición (13,43,44). Entonces, pueden esperarse falsos negativos cuando las pruebas serológicas se hacen antes de la seroconversión o, en infecciones crónicas, cuando los títulos de anticuerpos circulantes se encuentran por debajo de los niveles de detección de las pruebas serológicas (13,44-46). Por consiguiente, dado que la reacción de los anticuerpos a una infección reciente o leve varía según las situaciones que se presenten después de la exposición, la técnica serológica empleada podría no detectar infecciones recientes o infecciones crónicas que se estuviesen presentando en la población de estudio.

Además de la dinámica de la respuesta humoral a la infección por *B. canis*, es necesario señalar que las características inherentes a toda prueba diagnóstica inciden directamente en el análisis de los resultados. En este

caso, la poca probabilidad de encontrar falsos positivos (especificidad del 100 %) contrasta con la posibilidad de obtener falsos negativos (sensibilidad del 93 %) (33). Por consiguiente, debe considerarse que la seroprevalencia en la población de estudio puede ser superior a la encontrada.

No se pudo demostrar la presencia de ADN de *B. canis* con la prueba de PCR en el individuo seropositivo, pese a ser este un método más sensible para determinar la infección que el hemocultivo y la serología (46). La bacteriemia por *B. canis* tiende a desarrollarse hacia la segunda a cuarta semana de la infección y es de carácter intermitente (45). Durante la bacteriemia, el agente patógeno coloniza los tejidos diana como órganos reproductivos, hígado, bazo y médula ósea (15,37,38,46-48), o puede localizarse en los ganglios linfáticos (49,50). Por ello, es posible obtener PCR positivas sin seroconversión al inicio de la infección (13), o PCR negativas en animales seropositivos que se encuentren en la fase crónica de la infección con localización de la bacteria en órganos blanco (13,46-48), como posiblemente sucedió en este caso.

No se encontró IgG en otros perros en estrecho contacto con la hembra infectada. Además de la sensibilidad de la técnica diagnóstica, puede haber otros factores asociados con la presencia de animales seronegativos en la población de estudio. Aspectos como la castración del 86,3 % de los animales y la consiguiente ausencia de prácticas reproductivas, pudieron contribuir a minimizar el riesgo de contagio (51,52).

El impacto de esta infección animal en la salud de los seres humanos no ha sido completamente caracterizado porque gran parte de la información proviene de reportes de casos o informes de brotes (11,17,53-55), y, además, porque las pruebas serológicas disponibles en el mercado detectan especies de las cepas lisas de *Brucella* y no anticuerpos contra *B. canis* (56), lo que ha conducido, finalmente, a que existan pocos estudios de prevalencia. Aunque desde el punto de vista ocupacional se considera que los cuidadores de los perros en los refugios o criaderos, los médicos veterinarios y el personal de laboratorio son los principales grupos de riesgo (18), con la evidencia científica también se destaca como factor de riesgo potencial el tener perros como animales de compañía (11), especialmente para los niños (55,57), las personas inmunocomprometidas (53,54), las de edad avanzada (58) o las mujeres gestantes (59).

El aumento descontrolado de la población canina causa un impacto negativo en la salud pública (60). Los perros callejeros representan un factor de riesgo de infección para las personas y para otros animales (32,60,61). Las enfermedades en perros con tutores responsables son relativamente más fáciles de controlar, en comparación con la población callejera, puesto que esta deambula por la calle y tiene más probabilidades de entrar en contacto con otros perros infectados y luego convertirse en potenciales diseminadores del agente patógeno (32). Por lo tanto, las estrategias de diagnóstico no deberían excluir las poblaciones de perros callejeros, con el fin de determinar la prevalencia e implementar las medidas pertinentes de control de *B. canis* en estos grupos.

La presencia de perros asintomáticos potencialmente adoptables podría constituir un gran riesgo para la población humana y animal, lo que debe alertar al personal sanitario sobre la importancia de hacer tamizaciones periódicas para detectar la infección en los dos grupos poblacionales.

Los resultados del presente estudio aportan información actualizada de la seroprevalencia de *B. canis* en un refugio de perros en Bogotá y pueden ser la base para futuras investigaciones de la enfermedad, tanto en perros callejeros como en animales de compañía.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Grupo de Investigación en Ciencias Animales de la Fundación Universitaria Agraria de Colombia, por apadrinar este proyecto, así como a los propietarios y al personal del refugio.

Referencias

- Batinga MC, Dos Santos JC, Lima JT, Bigotto MF, Muner K, Fanta T, *et al.* Comparison of three methods for recovery of *Brucella canis* DNA from canine blood samples. *J Microbiol Methods*. 2017;143:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.08.019>
- Hensel ME, Negron M, Arenas-Gamboa AM. Brucellosis in dogs and public health risk. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1401-6. <https://doi.org/10.3201/eid2408.171171>
- Pujol M, Borie C, Montoya M, Ferreira A, Vernal R. *Brucella canis* induces canine CD4+ T cells multi-cytokine Th1/Th17 production via dendritic cell activation. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2019;62:68-75. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2018.11.017>
- Olsen SC, Palmer MV. Advancement of knowledge of *Brucella* over the past 50 years. *Vet Pathol*. 2014;51:1076-89. <https://doi.org/10.1177/0300985814540545>
- Chacón-Díaz C, Altamirano-Silva P, González-Espinoza G, Medina MC, Alfaro-Alarcón A, Bouza-Mora L, *et al.* *Brucella canis* is an intracellular pathogen that induces a lower proinflammatory response than smooth zoonotic counterparts. *Infect Immun*. 2015;83:4861-70. <https://doi.org/10.1128/IAI.00995-15>
- Gyuranecz M, Szeredi L, Rónai Z, Dénes B, Dencso L, Dán Á, *et al.* Detection of *Brucella canis*-induced reproductive diseases in a Kennel. *J Vet Diagnostic Investig*. 2011;23:143-7. <https://doi.org/10.1177/104063871102300127>
- Byndloss MX, Tsohis RM. *Brucella* spp. virulence factors and immunity. *Annu Rev Anim Biosci*. 2016;4:111-27. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021815-111326>
- Forbes JN, Frederick SW, Savage MY, Cross AR. *Brucella canis* sacroiliitis and discospondylitis in a dog. *Can Vet J*. 2019;60:1301-4.
- Ledbetter EC, Landry MP, Stokol T, Kern TJ, Messick JB. *Brucella canis* endophthalmitis in 3 dogs: Clinical features, diagnosis, and treatment. *Vet Ophthalmol*. 2009;12:183-91. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00690.x>
- Keid LB, Chiebao DP, Batinga MC, Fanta T, Diniz JA, Oliveira TM, *et al.* *Brucella canis* infection in dogs from commercial breeding kennels in Brazil. *Transbound Emerg Dis*. 2017;64:691-7. <https://doi.org/10.1111/tbed.12632>
- Johnson CA, Carter TD, Dunn JR, Baer SR, Schalow MM, Bellay YM, *et al.* Investigation and characterization of *Brucella canis* infections in pet-quality dogs and associated human exposures during a 2007–2016 outbreak in Michigan. *J Am Vet Med Assoc*. 2018;253:322-36. <https://doi.org/10.2460/javma.253.3.322>
- Carmichael LE, Joubert JC. Transmission of *Brucella canis* by contact exposure. *Cornell Vet*. 1988;78:63-73.
- Kauffman LK, Petersen CA. Canine brucellosis: Old foe and reemerging scourge. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019;49:763-79. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.02.013>
- De Souza TD, De Carvalho TF, Mol JP, Lopes JV, Silva MF, Da Paixão TA, *et al.* Tissue distribution and cell tropism of *Brucella canis* in naturally infected canine fetuses and neonates. *Sci Rep*. 2018;8:7203-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25651-x>
- Wanke MM, Delpino MV, Baldi PC. Use of enrofloxacin in the treatment of canine brucellosis in a dog kennel (clinical trial). *Theriogenology*. 2006;66:1573-8. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology>
- Boeri EJ, Escobar GI, Ayala SM, Hasan D, Lucero NE. Tracking dogs infected with *Brucella canis* after antibiotic treatment. *Arch Anim Husb Dairy Sci*. 2018;1:1-4. <https://doi.org/10.33552/AAHDS.2018.01.000505>

17. Lucero NE, Corazza R, Almuzara MN, Reynes E, Escobar GI, Boeri E, et al. Human *Brucella canis* outbreak linked to infection in dogs. *Epidemiol Infect.* 2010;138:280-5. <https://doi.org/10.1017/S0950268809990525>
18. Krueger WS, Lucero NE, Brower A, Heil GL, Gray GC. Evidence for unapparent *Brucella canis* infections among adults with occupational exposure to dogs. *Zoonoses Public Health.* 2014;61:509-18. <https://doi.org/10.1111/zph.12102>
19. Castrillón-Salazar L, Giraldo-Echeverri CA, Sánchez-Jiménez MM, Olivera-Angel M. Factores asociados con la seropositividad a *Brucella canis* en criaderos caninos de dos regiones de Antioquia, Colombia. *Cad Saúde Pública.* 2013;29:1955-73. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00133013>
20. Makloski CL. Canine brucellosis management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41:1209-19. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.08.001>
21. Olivera M, Di-Lorenzo C. Aislamiento de *Brucella canis* en un humano conviviente con caninos infectados. Informe de un caso. *Colomb Med.* 2009;40:218-20.
22. Sánchez-Jiménez MM, Giraldo-Echeverri CA, Olivera-Angel M. Infección por *Brucella canis* en humanos: propuesta de un modelo teórico de infección a través de la ruta oral. *Infectio.* 2013;17:193-200. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(13\)70731-8](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(13)70731-8)
23. Giraldo-Echeverri CA, Ruiz-Cortés ZT, Olivera-Ángel M. *Brucella canis* en Medellín (Colombia), un problema actual. *Revista UDCA Actualidad & Divulgación Científica.* 2009;12:51-5.
24. Whitten TV, Brayshaw G, Patnayak D, Álvarez J, Larson CM, Root Kustritz M, et al. Seroprevalence of *Brucella canis* antibodies in dogs entering a Minnesota humane society, Minnesota, 2016-2017. *Prev Vet Med.* 2019;168:90-4. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.04.015>
25. Agudelo P, Molina V, Arias V, Madrigal E. Estudio serológico de brucelosis canina en dos albergues del municipio de Envigado, Colombia (2011). *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia.* 2014;61:134-41. <https://doi.org/10.15446/rfmvz.v61n2.44676>
26. Uribe R, Delgado K. Determinación de la presencia de *Brucella canis* en caninos de dos refugios de la ciudad de Bucaramanga en 2012. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia.* 2013;8:95-103.
27. Ruiz-Buitrago JD, Giraldo-Echeverri CA, López LV, Chica JF. Seroprevalencia de *Brucella canis* en perros callejeros del Centro de Bienestar Animal “La Perla”, Medellín (Colombia), 2008. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias.* 2010;23:166-72.
28. Tuemmers C, Lüders C, Rojas C, Serri M, Castillo C, Espinoza R. Detección de *Brucella canis* por método de inmunocromatografía en perros vagos capturados en la ciudad de Temuco, Chile, 2011. *Rev Chil Infectol.* 2013;30:395-401. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182013000400007>
29. Hubbard K, Wang M, Smith DR. Seroprevalence of brucellosis in Mississippi shelter dogs. *Prev Vet Med.* 2018;159:82-6. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.09.002>
30. Chinyoka S, Dhliwayo S, Marabini L, Dutlow K, Matope G, Pfukenyi DM. Serological survey of *Brucella canis* in dogs in urban Harare and selected rural communities in Zimbabwe. *J S Afr Vet Assoc.* 2014;85:e1-e5. <https://doi.org/10.4102/jsava.v85i1.1087>
31. Hafemann DCM, Merlini LS, Gonçalves DD, Fortes MS, Navarro IT, Chiderolli RT, et al. Detection of anti-*Leptospira* spp., anti-*Brucella* spp., and anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in stray dogs. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2013;19:23-7. <https://doi.org/10.1186/1678-9199-19-23>
32. de Paula Dreer M, Gonçalves D, da Silva Caetano I, Gerônimo E, Menegas P, Bergo D, et al. Toxoplasmosis, leptospirosis and brucellosis in stray dogs housed at the shelter in Umuarama municipality, Paraná, Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2013;19:23-7. <https://doi.org/10.1186/1678-9199-19-23>
33. Anigen Rapid C. *Brucella* Ab Test Kit. Fecha de consulta: 28 de septiembre de 2020. Disponible en: <http://www.vetpetspharma.com/images/productos/canino/CBrucellaAb/CBrucellaAb.pdf>
34. Kim D, Park J, Kim SJ, Soh YM, Kim HM, Oh BH, et al. *Brucella* immunogenic BP26 forms a channel-like structure. *J Mol Biol.* 2013;425:1119-26. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.01.015>

35. Sánchez-Jiménez MM, Ortiz-Román LF, Castrillón-Salazar LL, Giraldo-Echeverri CA, Olivera-Angel M. Application of a polymerase chain reaction test for the detection of *Brucella canis* from clinical samples of canines and humans. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 2014;27:3-11.
36. Olivera M, Giraldo CA, Di Lorenzo C. PCR identification of *Brucella canis* in canine blood and milk. A case report. *Arch Med Vet*. 2011;43:295-8. <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2011000300012>
37. Cárdenas D, Obando J, Moreno C, Mesa L, Ortiz A. Seroprevalencia de *Brucella canis* en la población canina del centro de zoonosis de la ciudad de Villavicencio. *Revista Electrónica de Veterinaria*. 2017;18:1-11.
38. Pardo A, Pérez C, Góngora A, Gómez L, Moreno A. Encuesta exploratoria de infección por *Brucella canis* en perros de Villavicencio-Colombia. *Rev MVZ Córdoba*. 2009;14:1690-6. <https://doi.org/10.21897/rmvz.352>
39. Agudelo-Flórez P, Castro B, Rojo-Ospina R, Henao-Villegas S. Seroprevalencia y factores de riesgo para brucelosis canina en perros domésticos de once comunas de la ciudad de Medellín-Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2012;14:644-56.
40. Castrillón-Salazar L, López-Diez L, Sánchez-Nodarse R, Sanabria-González W, Henao-Correa E, Olivera-Angel M. Prevalencia de presentación de algunos agentes zoonóticos transmitidos por caninos y felinos en Medellín, Colombia. *Rev MVZ Córdoba*. 2019;24:7119-26. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1524>
41. Ballut JC, Calderón A, Rodríguez V. Brucelosis en hembras caninas en Montería (Colombia): un problema para la salud pública. *Biosalud*. 2013;12:66-74.
42. Kaltungo BY, Saidu SNA, Sackey AKB, Kazeem HM. A review on diagnostic techniques for brucellosis. *Afr J Biotechnol*. 2014;13:1-10. <https://doi.org/10.5897/AJB2013.13442>
43. Carmichael LE, Shin SJ. Canine brucellosis: A diagnostician's dilemma. *Semin Vet Med Surg Small Anim*. 1996;11:161-5. [https://doi.org/10.1016/s1096-2867\(96\)80028-4](https://doi.org/10.1016/s1096-2867(96)80028-4)
44. Hollett RB. Canine brucellosis: Outbreaks and compliance. *Theriogenology*. 2006;66:575-87. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.04.011>
45. Greene CE, Carmichael LE. Canine brucellosis. En: Sykes J, Greene J, editors. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4th edition. London: Elsevier Health Sciences; 2012. p. 398-411.
46. Cosford KL. *Brucella canis*: An update on research and clinical management. *Can Vet J*. 2018;59:74-81.
47. Ardoino SM, Baruta DA, Toso RE. Brucelosis canina. *Ciencia Veterinaria*. 2006;8:49-60.
48. Wanke M. Canine brucellosis. *Anim Reprod Sci*. 2004;82-83:195-207. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2004.05.005>
49. De Souza TD, De Carvalho TF, Mol JPDS, Lopes JVM, Silva MF, Da Paixão TA, et al. Tissue distribution and cell tropism of *Brucella canis* in naturally infected canine fetuses and neonates. *Sci Rep*. 2018;8:7203-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25651-x>
50. Aras Z, Uçan US. Detection of *Brucella canis* from inguinal lymph nodes of naturally infected dogs by PCR. *Theriogenology*. 2010;74:658-62. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.03.023>
51. Daly R, Willis KC, Wood J, Brown K, Brown D, Beguin-Strong T, et al. Seroprevalence of *Brucella canis* in dogs rescued from South Dakota Indian reservations, 2015-2019. *Prev Vet Med*. 2020;184:105157. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105157>
52. Oosthuizen J, Oguttu JW, Etsebeth C, Gouws WF, Fasina FO. Risk factors associated with the occurrence of *Brucella canis* seropositivity in dogs within selected provinces of South Africa. *J S Afr Vet Assoc*. 2019;90:e1-e8. <https://doi.org/10.4102/jsava.v90i0.1956>
53. Lawaczek E, Toporek J, Cwikla J, Mathison BA. *Brucella canis* in a HIV-infected patient. *Zoonoses Public Health*. 2011;58:150-2. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2010.01334.x>
54. Lucero NE, Maldonado PI, Kaufman S, Escobar GI, Boeri E, Jacob NR. *Brucella canis* causing infection in an HIV-infected patient. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10:527-9. <https://doi.org/10.1089/vbz.2009.0034>
55. Dentinger CM, Jacob K, Lee LV, Méndez HA, Chotikanatis K, Mcdonough PL, et al. Human *Brucella canis* infection and subsequent laboratory exposures associated with a puppy, New York City, 2012. *Zoonoses Public Health*. 2015;62:407-14. <https://doi.org/10.1111/zph.12163>

56. Lucero NE, Escobar GI, Ayala SM, Jacob N. Diagnosis of human brucellosis caused by *Brucella canis*. J Med Microbiol. 2005;54:457-61. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.45927-0>
57. Tosi MF, Nelson TJ. *Brucella canis* infection in a 17-month-old child successfully treated with moxalactam. J Pediatr. 1982;101:725-7. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80301-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80301-6)
58. Nomura A, Imaoka K, Imanishi H, Shimizu H, Nagura F, Maeda K, *et al.* Human *Brucella canis* infections diagnosed by blood culture. Emerg Infect Dis. 2010;16:1183-5. <https://doi.org/10.3201/eid1607.090209>
59. Swenson RM, Carmichael LE, Cundy KR. Human infection with *Brucella canis*. Ann Intern Med. 1972;76:435-8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-76-3-435>
60. Smith LM, Hartmann S, Munteanu AM, Villa PD, Quinell RJ, Collins LM. The effectiveness of dog population management: A systematic review. Animals (Basel). 2019;9:1020-49. <https://doi.org/10.3390/ani9121020>
61. Maia C, Almeida B, Coimbra M, Fernandes MC, Cristóvão JM, Ramos C, *et al.* Bacterial and protozoal agents of canine vector-borne diseases in the blood of domestic and stray dogs from southern Portugal. Parasit Vectors. 2015;8:138-44. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0759-8>

Artículo original

Desigualdades en el control odontológico prenatal en Colombia, un análisis a partir del IV Estudio Nacional de Salud Bucal, 2013-2014

Lorena Alexandra Maldonado-Maldonado, Sandra Patricia Misnaza-Castrillón, Carlos Andrés Castañeda-Orjuela

Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La atención odontológica es esencial para garantizar el derecho a una maternidad saludable. En Colombia, las políticas de atención prenatal incorporan la promoción, prevención y atención en salud bucal como parte de la atención integral que deben recibir las mujeres gestantes en el sistema de salud, sin embargo, no se hace un seguimiento sistemático del cumplimiento de estas directrices.

Objetivo. Explorar la atención efectiva y las desigualdades sociales en la prestación y el uso del control odontológico prenatal en Colombia.

Materiales y métodos. Estudio descriptivo con datos de las mujeres gestantes reportadas en el Cuarto Estudio Nacional de Salud Bucal, 2013-2014. Se estimaron las desigualdades sociales absolutas y relativas, según zona de residencia, pertenencia étnica, nivel educativo, régimen de afiliación a los servicios de salud y estrato socioeconómico.

Resultados. Se analizaron los datos de 1.050 mujeres gestantes. El 88,37 % recibió control prenatal y, el 57,19 %, control odontológico. Se observó un patrón general de brechas sociales en el uso efectivo de este último servicio, principalmente en función del aseguramiento. Las mujeres gestantes con mayor posibilidad de recibir atención odontológica prenatal fueron aquellas con algún aseguramiento en salud (razón de prevalencias, $RP=2,62$; $IC_{95\%}$ 2,12-3,12), residentes en zonas urbanas ($RP=1,37$; $IC_{95\%}$ 1,18-1,56), con nivel educativo técnico o superior ($RP=1,20$; $IC_{95\%}$ 1,02-1,38) o de estratos sociales medios o altos ($RP=1,15$; $IC_{95\%}$ 1,01-1,29).

Conclusiones. En Colombia, la prestación efectiva del control odontológico a mujeres gestantes como parte de la atención prenatal integral, sigue siendo un reto. Se requieren importantes esfuerzos para cumplir las normas y reducir las desigualdades sociales en el acceso a este servicio.

Palabras clave: salud bucal; atención prenatal; servicios de salud; disparidades en atención de salud; prevención primaria; derecho a la salud.

Inequalities in dental prenatal control in Colombia: An analysis based on the IV National Oral Health Study, 2013-2014

Introduction: Dental care is essential in guaranteeing the right to healthy motherhood. In Colombia, prenatal care policies incorporate the promotion, prevention, and care in oral health as part of the comprehensive care that pregnant women must receive within the health system. However, there is no systematic monitoring of compliance with these guidelines.

Objective: To explore effective care and social inequalities in the provision and use of prenatal dental control in Colombia.

Materials and methods: This was a descriptive study with data on pregnant women reported in the Fourth National Oral Health Study, 2013-2014. Absolute and relative social inequalities were estimated according to the area of residence, ethnicity, education level, health affiliation regime, and socioeconomic stratum.

Results: We analyzed the data from 1,050 pregnant women. In total, 88.37% received prenatal control and 57.19%, dental control. We observed a general pattern of social gaps in the effective use of the latter, mainly due to the health insurance regime. The pregnant women with the greatest possibility of having some prenatal dental control, were those with some health insurance (prevalence ratio [RP]=2.62; CI 95%: 2.12-3.12), residents in urban areas (RP= 1.37; CI95%: 1.18-1.56), with higher and/or technical education level (RP=1.20; CI95%: 1.02-1.38) or from mid-high social strata (RP=1.15; CI95%: 1.01-1.29).

Conclusions: In Colombia, the effective provision of dental control to pregnant women as part of comprehensive prenatal care continues to be a challenge. Significant efforts are required to comply with regulations and reduce social inequalities in access to this service.

Keywords: Oral health; prenatal care; health services; healthcare disparities; primary prevention; right to health.

Recibido: 17/07/2020

Aceptado: 15/12/2020

Publicado: 15/12/2020

Citación:

Maldonado Maldonado LA, Misnaza-Castrillón SP, Castañeda-Orjuela CA. Desigualdades en el control odontológico prenatal en Colombia, un análisis a partir del IV Estudio Nacional de Salud Bucal, 2013-2014. *Biomédica*. 2021;41:271-81.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.5705>

Correspondencia:

Lorena Alexandra Maldonado-Maldonado, Calle 183 No 9-50, torre 2, apartamento 606, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571) (310) 628 8169
lmaldonado@ins.gov.co

Contribución de los autores:

Lorena Alexandra Maldonado-Maldonado: diseño del proyecto, recolección de datos, análisis e interpretación de la información y redacción del manuscrito

Sandra Patricia Misnaza-Castrillón: diseño del proyecto y redacción del manuscrito
Carlos Andrés Castañeda-Orjuela: diseño del proyecto, y análisis e interpretación de datos

Financiación:

No se recibió financiación para la elaboración de este artículo.

Conflicto de intereses:

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

La maternidad saludable ha sido reconocida a nivel mundial como parte esencial del derecho fundamental a la salud, y como un asunto clave para el desarrollo humano y la superación de inequidades sanitarias (1). En este sentido, los estados deben garantizar una serie de cuidados orientados a proteger la integridad y el bienestar del binomio madre e hijo, y brindar apoyo y seguridad a la mujer en su proceso de gestación.

Entre los cuidados que requieren las mujeres gestantes, debe contemplarse el cuidado de la boca, ya que los cambios fisiológicos, hormonales y nutricionales experimentados durante el embarazo contribuyen a la aparición de afecciones bucales que pueden tener serias implicaciones para la madre y su hijo en gestación. En los estudios se ha evidenciado que las afecciones periodontales durante el periodo gestacional se correlacionan con la presencia de preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, parto prematuro, bajo peso al nacer y aumento en la hospitalización de los neonatos en unidades de cuidados intensivos (2,3). Además, han coincidido en que las afecciones bucales maternas aumentan el riesgo de caries en la primera infancia y la adolescencia (4,5), lo que se considera de importancia en salud pública debido al impacto negativo en el sano crecimiento y desarrollo de los niños, y a los costos que genera tanto para las familias como para los sistemas de salud (5).

Actualmente, la persistencia de desigualdades en la salud bucal de las mujeres gestantes debidas a su nivel socioeconómico, su pertenencia étnica, su zona de residencia (urbana o rural) y su grupo etario, han llevado a un consenso a nivel mundial sobre la necesidad de implementar acciones para reducir las brechas en el estado de la salud bucal de los diferentes grupos sociales dentro y entre países. Las acciones de promoción de salud y prevención de las enfermedades bucales antes y durante la gestación se plantean como una de las intervenciones más costo-efectivas para preservar la salud y la calidad de vida de la mujer y de su hijo (6), así como para reducir inequidades sociales en lo tocante a la salud bucal de madre e hijo (7,8). Estas intervenciones son responsabilidad de las mujeres, su familia, la comunidad, los profesionales de la salud, los medios de comunicación y el Estado (5,9).

En Colombia, la situación de la salud bucal de las gestantes es un asunto que requiere más visibilidad y atención. Según el IV Estudio Nacional de Salud Bucal - ENSAB IV, la prevalencia de caries cavitada en mujeres gestantes es del 57,5 %, siendo las menores de 18 años y aquellas que no cuentan con aseguramiento las más afectadas, con una prevalencia de 78,2 y 71,28 %, respectivamente. En cuanto a las afecciones de los tejidos de soporte dental, las superficies dentales comprometidas periodontalmente corresponden al 64,4 % de las mujeres gestantes de 35 a 44 años, al 68,4 % de las de 20 a 34 años y al 75,12 % de las de 18 años (10).

Según el Estado colombiano, las mujeres gestantes son un grupo de especial interés en las políticas públicas, por lo que se han desplegado importantes esfuerzos para mejorar la calidad, oportunidad y gestión de los servicios sanitarios para esta población, con especial énfasis en las intervenciones de protección específica y detección temprana (11,12), incluso desde el momento de las consultas previas a la concepción (13). Como parte de este conjunto de intervenciones, las acciones para mantener una óptima salud bucal han sido constantemente actualizadas en las directrices técnicas y operativas de las políticas (12,14).

Entre las intervenciones en salud bucal incluidas en el plan de beneficios o paquete de servicios garantizados por el sistema de salud, está el control

odontológico prenatal, un servicio pensado para generar un diálogo entre la madre y el profesional en odontología, con el fin de visibilizar la importancia de la salud bucal en la gestación, aclarar mitos relacionados con el embarazo y la salud bucal, implementar estrategias de promoción y prevención, y detectar oportunamente afecciones bucales en etapas incipientes para adoptar un plan de tratamiento (15,16).

Aunque desde el año 2000, con la adopción de la Resolución 412, el conjunto de intervenciones materno-perinatales, incluida la atención odontológica prenatal, se consideran actividades de demanda inducida de obligatorio cumplimiento que se deben garantizar gratuitamente a todas las mujeres gestantes en el marco del aseguramiento en salud, no son claros los mecanismos de control para el cumplimiento de estas normas, y en diversos estudios se han evidenciado fallas en el acceso, la integridad y la continuidad de la atención de las mujeres gestantes (17,18).

Dada la importancia de la salud bucal y del control odontológico prenatal en la garantía del derecho fundamental a la salud y a una maternidad saludable, en este estudio se planteó como objetivo explorar la prestación efectiva del control odontológico prenatal en mujeres gestantes colombianas y las desigualdades sociales que las afectan, a partir de fuentes de información secundarias oficiales.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio descriptivo de fuente secundaria sobre la prestación efectiva del servicio de atención odontológica prenatal a mujeres gestantes en Colombia y se exploraron posibles desigualdades sociales en su uso a partir de los microdatos del Cuarto Estudio Nacional de Salud Bucal (ENSAB IV), 2013-2014.

El ENSAB IV fue un estudio poblacional con un diseño muestral probabilístico, estratificado, de etapas múltiples y con reposición de elementos que incluyó a las mujeres gestantes. Se estratificó a nivel de subregión considerando el índice de necesidades básicas insatisfechas (NBI) y la proporción según el tipo de aseguramiento en el Sistema General de Seguridad Social, utilizando la técnica de análisis de conglomerados de k medias.

Para el cálculo de los factores de expansión, se construyeron los inversos multiplicativos de las probabilidades de inclusión o selección según la etapa del muestreo, y el producto de esos factores generó el factor básico de expansión. Además, se ajustó por no respuesta o cobertura, y se construyó un factor de ajuste por totales y por estructura de la población (19).

El ENSAB IV alcanzó un nivel de respuesta general del 88,2 %, con representatividad a nivel nacional y regional; asimismo, brindó información clínica y de algunos factores sociales determinantes a nivel poblacional, e incluyó a mujeres gestantes entre los 12 y los 49 años (19).

Para dar cuenta de la prestación efectiva del control odontológico prenatal, se calcularon tres indicadores: proporción de mujeres gestantes remitidas a odontología por sus servicios de salud, proporción de las remitidas a odontología con asignación de la cita, y proporción de quienes recibieron atención odontológica. Asimismo, a partir de la información disponible en el ENSAB IV, se determinaron las principales razones referidas por las mujeres gestantes para no haber asistido al control odontológico.

Las variables socioeconómicas exploradas en el análisis de desigualdades sociales en la prestación efectiva del servicio de atención odontológica prenatal, fueron zona de residencia (rural o urbana), pertenencia étnica, nivel educativo, régimen de afiliación a los servicios de salud y estrato socioeconómico. El régimen de afiliación a los servicios de salud se refiere al nivel de aseguramiento de las personas en el sistema de salud.

En Colombia, existen fundamentalmente tres regímenes: contributivo, para las personas con capacidad de pago que aportan al sistema; subsidiado, para las personas sin capacidad de pago que reciben subsidios del Estado, y el régimen de excepción para grupos especiales que tienen esquemas propios de seguridad social, como las fuerzas militares y de policía, el magisterio y los empleados de las universidades públicas y de la Empresa Colombiana de Petróleos (Ecopetrol) (20).

El estrato socioeconómico corresponde a una clasificación de grupos de viviendas en función de características como el acceso a los servicios públicos, carreteras y medios de transporte y el valor comercial de la tierra. Esta clasificación, que va desde 1 (más bajo) a 6 (más alto), se utiliza principalmente para definir la asignación de subsidios en el pago de los servicios públicos. En el ENSAB IV estaban disponibles cuatro categorías, las cuales se emplearon en este estudio: muy bajo (1), bajo (2), medio (3) y alto (4 al 6).

Las desigualdades en la prestación del servicio de control odontológico prenatal se calcularon mediante la medición de las brechas de desigualdad absolutas y relativas, tomando como variable dependiente la prestación efectiva de alguna atención odontológica prenatal y, como variables independientes, los indicadores socioeconómicos previamente descritos.

El grupo de referencia en cada variable independiente fue aquel en el que la prevalencia de mujeres gestantes que recibieron algún control odontológico fuera menor. Las desigualdades absolutas se calcularon como la diferencia entre la prevalencia de mujeres gestantes que recibieron algún control odontológico prenatal en cada grupo y la prevalencia del grupo de referencia, en tanto que las relativas se calcularon como la razón entre la prevalencia de mujeres gestantes que recibieron algún control odontológico en cada grupo y la prevalencia del grupo de referencia. Se reportan los intervalos de confianza del 95 % de las diferencias relativas para evaluar la significación estadística de la desigualdad.

Los indicadores obtenidos se ajustaron por los factores de expansión correspondientes y se usó la misma población muestral como denominador. La información se sistematizó y se procesó en Excel 2016™ y en el lenguaje de programación R, versión 3.6.3.

Este estudio no implicaba riesgos para los participantes (21), incorporó en su diseño los principios de beneficencia y no maleficencia (22) y, además, sus resultados pueden aportar al fortalecimiento de las políticas públicas de atención materno-perinatal.

Resultados

Se analizaron los datos de 1.050 mujeres gestantes reportados en el ENSAB IV a nivel nacional. Las características de la población analizada se presentan en el cuadro 1. Del total de mujeres gestantes, el 88,37 % manifestó haber asistido a cita de control prenatal y el 57,19 % a cita de control odontológico, durante el embarazo. De las mujeres gestantes que

asistieron a control prenatal, el 72,27 % se remitieron a odontología, y el 64,57 %, se remitieron y se les asignó la cita con el odontólogo. Las mujeres que se encontraban en su primer trimestre de gestación y que asistieron a control prenatal, tuvieron menos remisiones a odontología (60,58 %), citas asignadas (53,69 %) y controles odontológicos efectivos (39,01 %) (cuadro 2). Tanto el primer control prenatal como el primer control odontológico ocurrieron principalmente en el primer trimestre de gestación, con 71,07 y 31,96 %, respectivamente (cuadro 3).

La región con más controles odontológicos prenatales fue la Oriental, con 65,57 %, y la que menos controles reportó fue la región Pacífico (53,93 %). En las grandes ciudades, el mayor reporte se registró en Medellín (72,60 %) y, el menor, en Bogotá D.C. (51,09 %) (cuadro 4).

De las mujeres gestantes que no asistieron a control odontológico, el 40,68 % adujo no haber sentido la necesidad, el 11,24 %, falta de tiempo, el 6,66 %, miedo o pena, y el 6,64 %, no haber tenido a dónde acudir.

Cuadro 1. Características de las mujeres gestantes reportadas en el ENSAB IV, 2013-2014

Variables	n	(%)^a
Edad (años)		
12 a 19	105	11,28
20 a 29	676	63,00
30 a 39	246	23,05
40 a 49	23	2,65
Región		
Atlántica	208	21,89
Oriental	153	15,82
Central	148	14,10
Pacífico	177	16,02
Bogotá	186	15,14
Orinoquia - Amazonia	178	16,99
Zona de residencia		
Urbana	899	84,42
Rural	151	15,57
Nivel educativo		
Universitario	113	8,88
Técnico	228	21,65
Secundaria	570	55,39
Primaria o menos	139	14,06
Nivel socioeconómico		
Medio-alto	189	17,21
Bajo	421	38,18
Muy bajo	440	44,60
Régimen de afiliación		
Contributivo	372	35,24
Subsidiado	600	58,93
De excepción	27	1,97
No asegurado	51	3,84
Pertenencia étnica		
Mestizo o blanco	704	65,93
No definido	143	14,24
Afrocolombiano	125	12,40
Indígena	57	4,67
Otras	21	2,73

^a Porcentajes ajustados con factores de expansión final reportados en el ENSAB IV
Fuente: cálculos propios a partir de microdatos del ENSAB IV, 2013-2014

Cuadro 2. Prevalencia de controles prenatales, odontológicos y remisiones a control odontológico en mujeres gestantes colombianas, ENSAB IV, 2013-2014

Trimestre de gestación	Mujeres gestantes		Con control prenatal ^a		Remitidas a odontología ^b		Remitidas a odontología con asignación de cita ^b		Con control odontológico ^a	
	n	(%) ^c	n	(%) ^c	n	(%) ^c	n	(%) ^c	n	(%) ^c
Primero	293	26,28	204	71,80	125	60,58	110	53,69	111	39,01
Segundo	399	39,02	368	91,71	274	72,43	240	64,76	241	59,43
Tercero	358	34,70	351	97,14	280	78,64	252	70,45	252	68,44
Total	1.050	100,00	923	88,37	679	72,27	602	64,57	604	57,19

^a Prevalencia del total de mujeres gestantes^b Prevalencia en grupo de mujeres con control prenatal^c Porcentajes ajustados con los factores de expansión final reportados en el ENSAB IV

Fuente: cálculos propios a partir de microdatos del ENSAB IV, 2013-2014

Cuadro 3. Trimestre de primer control prenatal y primer control odontológico en mujeres gestantes colombianas, ENSAB IV, 2013-2014

Trimestre	Primer control prenatal		Primer control odontológico prenatal	
	n	(%) ^a	n	(%) ^a
Primero	758	71,07	351	31,96
Segundo	151	16,02	218	21,70
Tercero	14	1,28	35	3,53
No reporta	127	11,63	446	42,81

^a Porcentajes ajustados con factores de expansión final reportados en el ENSAB IV

Fuente: cálculos propios a partir de microdatos del ENSAB IV, 2013-2014

Cuadro 4. Controles odontológicos prenatales por región y grandes ciudades - Colombia, ENSAB IV, 2013-2014

Nivel	Total de mujeres gestantes (n)	Porcentaje de mujeres gestantes remitidas a odontología (%) ^a	Porcentaje de mujeres gestantes que recibieron control odontológico (%) ^a
Región			
Oriental	153	68,87	65,57
Central	148	65,85	58,99
Atlántica	208	65,38	58,29
Orinoquia - Amazonia	178	60,84	54,99
Pacífico	177	60,54	53,93
Grandes ciudades			
Medellín	29	72,60	72,60
Cali	41	71,19	66,67
Barranquilla	37	71,00	59,78
Bogotá	186	63,32	51,09

^a Porcentajes ajustados con factores de expansión final reportados en el ENSAB IV

Fuente: cálculos propios a partir de microdatos del ENSAB IV, 2013-2014

Desigualdades en la prestación del servicio de control odontológico prenatal

Se encontró un patrón de gradiente social para todas las variables socioeconómicas, con una mayor prevalencia de mujeres con algún control odontológico prenatal en los grupos considerados menos vulnerables. Las estimaciones mostraron desigualdades absolutas y relativas en la prestación de la atención odontológica prenatal en todos los indicadores socioeconómicos. En las diferencias relativas se evidenció que las mujeres gestantes con aseguramiento en salud tuvieron hasta 2,62 (IC_{95%} 2,12-3,12) veces más posibilidad de tener algún control odontológico prenatal que aquellas que no tenían ningún seguro de salud. Asimismo, las mujeres gestantes que residían en zonas urbanas (desigualdad relativa, 1,37; IC_{95%} 1,18-1,56), tenían un nivel educativo técnico o superior (1,20; IC_{95%} 1,02-1,38) o pertenecían a estratos sociales medios o altos (1,15; IC_{95%} 1,01-1,29),

tuvieron más probabilidad de recibir algún control odontológico que aquellas que residían en zonas rurales, tenían un nivel educativo inferior a primaria, o pertenecían a estratos sociales muy bajos (cuadro 5).

Cuadro 5. Desigualdades absolutas y relativas en la prestación del control odontológico prenatal - Colombia, ENSAB IV, 2013-2014

Variable	Control odontológico prenatal			Desigualdad absoluta	Desigualdad relativa IC _{95%}
	Sí	No	Sí (%) ^a		
Zona de residencia					
Rural	66	85	43,71		
Urbana	538	361	59,84	16,14	1,37 (1,18-1,56)
Pertenencia étnica					
Otras	9	12	42,86		
Indígena	26	31	45,61	2,76	1,06 (0,49-1,63)
Afrocolombiano	61	64	48,80	5,94	1,14 (0,61-1,66)
Mestizo/blanco	419	285	59,52	16,66	1,39 (0,89-1,89)
No definido	89	54	62,24	19,38	1,45 (0,94-1,96)
Régimen de afiliación					
No asegurado	12	39	23,53		
Subsidiado	346	254	57,67	34,14	2,45 (1,95-2,95)
Contributivo - de excepción	246	153	61,65	38,12	2,62 (2,12-3,12)
Nivel educativo					
Primaria o menos	71	68	51,08		
Secundaria	324	246	56,84	5,76	1,11 (0,94-1,29)
Técnico - universitario	209	132	61,30	10,20	1,20 (1,02-1,38)
Estrato socioeconómico					
Muy bajo	238	202	54,09		
Bajo	248	173	58,91	4,82	1,09 (0,97-1,21)
Medio-alto	118	71	62,43	8,34	1,15 (1,01-1,29)

^a Porcentajes ajustados con factores de expansión final reportados en el ENSAB IV
Fuente: cálculos propios a partir de microdatos del ENSAB IV, 2013-2014

Discusión

En Colombia, no todas las mujeres gestantes que asisten a controles prenatales reciben controles odontológicos, especialmente en el primer trimestre de gestación. La prestación efectiva no solo fue menor con respecto al prenatal, también fue desigual según el nivel de afiliación a los servicios de salud, la zona de residencia (rural o urbana), el nivel educativo y el estrato socioeconómico.

Las desigualdades detectadas constituyen un hallazgo sistemático en diversos estudios que abordan los factores sociales determinantes que generan inequidades en el acceso a los servicios de salud bucal en mujeres gestantes (23-26), lo que llama a reflexionar en torno a la vulnerabilidad diferencial y a las garantías reales de acceso a los servicios odontológicos que tiene esta población sujeto de especial protección en las políticas públicas de salud.

A nivel nacional, el aseguramiento ha permitido el avance en la cobertura efectiva de los controles prenatales (27), pero no así la de los controles odontológicos, pese a que hacen parte del conjunto de intervenciones interdisciplinarias integradas en el control prenatal que debe garantizarse gratuitamente a las mujeres aseguradas antes y durante la gestación (12-14).

La existencia de desigualdades en el acceso a la salud bucal según el nivel de afiliación, hace evidente una limitación estructural del sistema de salud colombiano para garantizar a las mujeres gestantes un acceso universal,

oportuno e integral a los servicios sanitarios (28,29), particularmente a los servicios de protección específica y detección temprana. Aunque se encontró que el aseguramiento en cualquier régimen de salud aumentaba la probabilidad de acceder a algún control odontológico durante la gestación, este hallazgo evidencia también la vulneración del derecho fundamental al acceso a servicios sanitarios en mujeres que no tienen capacidad de pago o subsidios del Estado para un seguro de salud (30).

Las desigualdades en el acceso a los servicios odontológicos según el régimen de afiliación, también pueden relacionarse con la forma en que operan y están articulados los diversos sectores en el sistema de salud. En este sentido, en varios estudios se ha evidenciado que la relevancia que dan las mujeres gestantes a su salud bucal y su asistencia efectiva al control odontológico está fuertemente influenciada por la orientación y la remisión que se hace desde los servicios de salud (25,26) y por la importancia que los demás profesionales de la salud le dan a la salud bucal (16,31,32).

En general, la limitada remisión, una actitud pasiva de los diferentes integrantes del sistema de salud para promover y orientar la salud bucal durante el periodo gestacional, así como las percepciones y actitudes propias de las mujeres gestantes, pueden llevar a minimizar su importancia y a aumentar las barreras percibidas por ellas para acceder a la atención odontológica (33).

Las desigualdades según la zona de residencia, el nivel educativo y el estrato socioeconómico pueden ser el reflejo de factores sociales distales, como las condiciones socioeconómicas, culturales, ambientales, vitales y laborales (34), cuya intervención pasa por hacer ajustes estructurales en la sociedad, a lo que el sistema de salud solo ha dado respuesta mediante estrategias como la focalización. La evidencia disponible señala que, principalmente en las zonas rurales, existen barreras geográficas para acceder a los servicios odontológicos (35,36), y que el bajo nivel educativo y socioeconómico de las mujeres gestantes se asocia con condiciones de mayor vulnerabilidad que limitan la asistencia y la oportunidad en el acceso a dichos servicios (24).

Según este análisis, el control odontológico prenatal sigue siendo limitado y se presentan desigualdades en su prestación y su uso. Dado que el sistema de salud es un factor social determinante en sí mismo y debe estar orientado a reducir las inequidades sociales, facilitar el acceso a los servicios sanitarios y generar estrategias en diferentes niveles que respondan a las realidades y necesidades en salud de los diferentes grupos sociales (34), estos resultados pueden aportar elementos de reflexión para incidir sobre dichas desigualdades.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primera, pudo haber sesgos de memoria en los participantes al entregar la información en el momento de la encuesta, sin embargo, el cuestionario fue probado y validado. Segunda, los métodos implementados en la medición de las desigualdades sociales son de tipo bivariado y sencillos, y se aplicaron al análisis a nivel individual, por lo que podrían generar confusión (mezcla de efectos), aunque constituye una ventaja que la información se capturó en el marco de un estudio poblacional, el cual garantiza un diseño estadístico riguroso y una amplia representatividad de la población de interés, por lo que se podrían hacer análisis multivariados adicionales para profundizar en estos resultados.

En conclusión, se evidenció la reproducción de desigualdades en la atención odontológica de las mujeres gestantes, las cuales limitan la garantía del derecho a la salud y la maternidad saludable. Para superarlas, la atención

odontológica debe prestarse en el marco de la atención prenatal integral. Los servicios de salud deben promover acciones para lograr una mayor visibilidad de la salud bucal e implementar estrategias diferenciales que mejoren el acceso de las mujeres gestantes a los servicios odontológicos, reduciendo la vulnerabilidad ocasionada por otros factores sociales determinantes.

Es vital reconocer en la praxis que la atención integral e integradora de la maternidad ofrece la oportunidad a los servicios de salud de mejorar el diálogo entre los profesionales, las mujeres y las comunidades y facilita las acciones que inciden en los factores sociales determinantes indispensables para reducir las inequidades en salud y avanzar en la garantía del derecho fundamental a una maternidad saludable.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Salud reproductiva y maternidad saludable. Legislación nacional de conformidad con el derecho internacional de los Derechos Humanos. Fecha de consulta: 15 de junio de 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/3478/Salud%20Reproductiva%20y%20Maternidad%20saludable.%20Legislacion%20nacional%20de%20conformidad.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Ghaffari M, Rakhshanderou S, Safari A, Torabi S. Oral and dental health care during pregnancy: Evaluating a theory-driven intervention. *Oral Dis.* 2018;24:1606-14. <https://doi.org/10.1111/odi.12928>
3. Hartnett E, Haber J, Krainovich B, Bella A, Vasilyeva A, Lange J. Oral health in pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2016;45:565-73. <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2016.04.005>
4. Meyer K, Khorshidi M, Geurtsen W, Günay H. An early oral health care program starting during pregnancy-a long-term study-phase V. *Clin Oral Investig.* 2014;18:863-72. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1059-3>
5. Vamos CA, Thompson EL, Avendaño M, Daley EM, Quiñonez RB, Boggess K. Oral health promotion interventions during pregnancy: A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2015;43:385-96. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12167>
6. Xiao J, Alkhers N, Kopycka DT, Billings RJ, Wu TT, Castillo DA, et al. Prenatal oral health care and early childhood caries prevention: A systematic review and meta-analysis. *Caries Res.* 2019;53:411-21. <https://doi.org/10.1159/000495187>
7. Chung LH, Gregorich SE, Armitage GC, González J, Adams SH. Sociodemographic disparities and behavioral factors in clinical oral health status during pregnancy. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2014;42:151-9. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12075>
8. Petersen PE, Kwan S. Equity, social determinants and public health programmes – the case of oral health. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2011;39:481-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2011.00623.x>
9. Aguilar MJ, León XA, Rivero T, Rodríguez R, Expósito M, Gil JA. Quality of life during pregnancy and its influence on oral health: A systematic review. *J Oral Res.* 2019;8:74-81.
10. Ministerio de Salud y Protección Social. IV Estudio Nacional de Salud Bucal - ENSAB IV. Bogotá: Minsalud; 2015. Fecha de consulta: 8 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>
11. Instituto Nacional de Salud, Procuraduría General de la Nación, Superintendencia de Salud, Ministerio de Salud y la Protección Social. Circular conjunta externa 005. Intensificación de acciones para garantizar la maternidad segura a nivel nacional. Fecha de consulta: 10 de marzo de 2020. Disponible en: [https://www.procuraduria.gov.co/portal/media/file/CircularConjunta_005_SeguridadMaterna\(1\).pdf](https://www.procuraduria.gov.co/portal/media/file/CircularConjunta_005_SeguridadMaterna(1).pdf)
12. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento técnico y operativo de la ruta integral de atención en salud materno perinatal. Fecha de consulta: 10 de marzo de 2020. Disponible en: http://idsn.gov.co/site/web2/images/documentos/sreproductiva/2018/Lineamiento_Ruta_Materno_Perinatal.pdf
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo de atención preconcepcional 2014. Fecha de consulta: 10 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SM-Protocolo-atencion-preconcepcional.pdf>

14. Ministerio de Salud y Protección Social. Guías de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio 2013. Fecha de consulta: 10 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/Gu%C3%ADa.completa.Embarazo.Parto.2013.pdf>.
15. Anyosa Y, Gámez M, Jiménez A, Fernández B, Hashimoto P, Martínez L, *et al*. Mitos y evidencias en odontología sobre la gestación. *Rev Científica Odontológica*. 2019;7:113-20.
16. Concha SC. La salud oral de las mujeres gestantes, sus repercusiones y los aspectos que influencia su atención. *Ustasalud*. 2011;10:110-26.
17. Ministerio de Salud y Protección Social. Seguimiento a casos expuestos a la transmisión materno infantil del VIH y evaluación de la calidad del control Prenatal. Retos y propuestas para el mejoramiento de la salud materno infantil en Colombia. Bogotá D.C.: Minsalud; 2014. p. 55-133.
18. Montoya P, Angarita IJ, Blanco AJ, Giraldo A, Garzón MF, Chavarro V, *et al*. Iniciativa para fortalecer la atención materna e infantil en un grupo de municipios en Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2017;35:248-63.
19. Unión Temporal Sistemas Especializados de Información, Sei S.A. – Metodología y determinación social de la salud bucal 2015. Bogotá: Minsalud, Pontificia Universidad Javeriana. Fecha de consulta: 14 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Metodologia.pdf>
20. Guerrero C, Gallego AI, Becerril V, Vásquez J. Sistema de salud de Colombia. *Salud Pública Mex*. 2011;53:369.
21. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Fecha de consulta: 27 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
22. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.
23. Sánchez SCC, Borrero CM. La inequidad en el acceso a la atención odontológica de las mujeres gestantes en Santander. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*. 2014;46:35-45.
24. Almarío AJ, Acevedo C, Villareal C, Morales C, Concha S. La salud bucal y la atención odontológica de las mujeres embarazadas: estudio bibliométrico, revisión sistemática y análisis de contenido. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia*. 2017;28:292-310.
25. Corchuelo J, González GJ. Determinantes socioeconómicos do atendimento odontológico durante a gravidez em Cali, Colômbia. *Cad Saúde Pública*. 2014;30:2209-18. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00152413>
26. Díaz DM, Pinzón CE, Oliveros H, Castillo MF. Frequency of attendance to the dental clinic as part of prenatal care, and associated factors in a public hospital in Bogotá, Colombia, 2011-2012. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2016;67:288-98.
27. García FM. Los determinantes de la calidad de la atención en salud: el caso del control prenatal. *Coyuntura Económica*. 2009;XXXIX(2):61-97.
28. Rocha A. Análisis sobre el acceso a los servicios de la salud bucal: un indicador de equidad. *Revista Gerencia y Políticas en Salud*. 2013;12:96-112. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgsp12-25.asas>
29. Álvarez MH. El derecho a la salud en Colombia: obstáculos estructurales para su realización. *Rev Salud Pública*. 2010;2:121-44.
30. Hernández M. Reforma sanitaria, equidad y derecho a la salud en Colombia. *Cad Saúde Pública*. 2002;18:991-1001. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000400007>
31. Corchuelo J, Romero E, Gutiérrez AC. Percepciones, conocimientos y actitudes de profesionales de la salud latinoamericanos acerca de la salud bucodental de gestantes. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2017;68:266.
32. Arias CA, Orozco F. Conocimientos, actitudes y prácticas de embarazadas en control prenatal relacionadas con salud oral y embarazo, de mujeres que acuden a consulta externa del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora. *OdontInvestigación*. 2017;3:1-17.

33. Martínez CM, López AM, Londoño BH, Martínez MC, Tejada C, Buitrago L, *et al.* Exploración de significados con respecto a la salud bucal de un grupo de gestantes de la ciudad de Medellín, Colombia: hay alfabetización en salud bucal. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia.* 2011;23:76-91.
34. Organización Mundial de la Salud, Comisión sobre Determinantes Sociales en Salud. Subsana las desigualdades en una generación. Alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud 2009. Fecha de consulta: 15 de abril de 2020. Disponible en: http://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/es/
35. Caicedo ÁV, Estrada JH. Barreras geográficas de acceso a los servicios de salud oral en el departamento de Nariño, Colombia. *Revista Gerencia y Políticas en Salud.* 2016;15:146-74. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgyps15-31.bgas>
36. Sánchez SCC, Borrero CM. La inequidad en el acceso a la atención odontológica de las mujeres gestantes en Santander. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud.* 2014;46:35-45.

Artículo original

Importancia de la determinación de variantes en el número de copias en neonatos con aneuploidías autosómicas

Hugo Abarca^{1,2,3}, Milana Trubnykova¹, Félix Chavesta¹, Marco Ordóñez⁴, Evelina Rondón⁴

¹ Servicio de Genética y EIM, Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima, Perú

² Carrera Profesional de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

³ Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú

⁴ Escuela de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Antonio Abad de Cusco, Cusco, Perú

Introducción. Las aneuploidías son trastornos genéticos frecuentes en la práctica clínica; sin embargo, se conoce poco sobre las otras variantes genéticas que modifican el fenotipo final.

Objetivo. Determinar las variantes en el número de copias y las regiones con pérdida de heterocigosidad autosómica mayor de 0,5 % o de regiones mayores de 10 Mb en neonatos con aneuploidías autosómicas.

Materiales y métodos. Se hizo el análisis cromosómico por micromatrices a los neonatos con aneuploidías autosómicas (n=7), trisomía 21 (n=5) y trisomía 18 (n=2) evaluados en los hospitales Antonio Lorena y Regional de Cusco, Perú, en el 2018.

Resultados. En dos neonatos se encontraron variantes en el número de copias, patogénicas o probablemente patogénicas, en regiones diferentes al cromosoma 21 o al 18. Además, se observaron dos variantes del número de copias con más de 500 kpb de patogenicidad desconocida.

Conclusiones. Si bien el número de pacientes era muy reducido, es importante resaltar que se encontraron otras variantes en el número de copias que se han descrito asociadas con trastornos del neurodesarrollo, varias anomalías congénitas, hipoacusia y talla baja o alta, entre otras, lo que probablemente influye negativamente en el fenotipo de este grupo de pacientes.

Palabras clave: aneuploidía; variaciones en el número de copia de ADN; recién nacido; trastorno del neurodesarrollo; sordera.

Importance of determining variations in the number of copies in newborns with autosomal aneuploidies

Introduction: Aneuploidies are frequent genetic disorders in clinical practice. However, little is known about other genetic variants that may influence the final phenotype.

Objective: To determine the variations in the number of copies and regions with homozygosity greater than 0.5% or larger than 10 Mb in newborns with autosomal aneuploidies.

Materials and methods: We performed a chromosomal microarray analysis on newborns with autosomal aneuploidies (n=7), trisomy 21 (n=5), and trisomy 18 (n=2) evaluated at the *Hospital Antonio Lorena* and *Hospital Regional of Cusco*, Perú, during 2018.

Results: We found pathogenic and probably pathogenic variants in the number of copies in other genomic regions different to chromosomes 21 or 18 in two neonates. Additionally, we found two variants bigger than 500 kpb of unknown pathogenicity.

Conclusions: Although the number of analyzed individuals was small, it is important to highlight that we found other variants in the number of copies that have been described in association with neurodevelopmental disorders, congenital anomalies, deafness, and short/tall stature, among others, in almost half of them, which will probably impact the phenotype negatively in patients with aneuploidies.

Keywords: Aneuploidy; DNA copy number variations; infant, newborn; neurodevelopmental disorders; deafness.

Las aneuploidías autosómicas más frecuentes en recién nacidos son la trisomía 21 (síndrome de Down), la trisomía 18 (síndrome de Edwards) y la trisomía 13 (síndrome de Patau) (1). En Estados Unidos, se estima que uno de cada 732 recién nacidos vivos presenta el síndrome de Down, en tanto que la incidencia reportada del síndrome de Edwards es de uno de cada 4.857 a 10.000 y, la del síndrome de Patau, de 1,4 de cada 10.000 (2-4).

Recibido: 09/01/2020

Aceptado: 17/12/2020

Publicado: 14/01/2021

Citación:

Abarca H, Trubnykova M, Chavesta F, Ordóñez M, Rondón E. Importancia de la determinación de variantes en el número de copias en neonatos con aneuploidías autosómicas. *Biomédica*. 2021;41:282-92. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5354>

Correspondencia:

Hugo Hernán Abarca, Servicio de Genética y EIM, Instituto Nacional de Salud del Niño, Avenida Brasil 600, CP Lima 05, Lima, Perú
Teléfono: (51 97) 930 1132
habarca@insn.gob.pe

Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en el diseño del estudio, la recolección de datos o pacientes, el análisis de resultados y en la redacción del manuscrito.

Financiación:

El estudio fue financiado por la Universidad Nacional de San Antonio Abad de Cusco.

Conflicto de intereses:

Ninguno declarado por los autores

El análisis cromosómico por micromatrices permite detectar las variaciones en el número de copias (*Copy Number Variation*, CNV), las cuales se definen como segmentos de ADN iguales o mayores de 1 kpb; además, esta técnica permite describir regiones de homocigosidad (*Regions of Homozygosity*, ROH), cuyo índice se utiliza para evaluar disomías uniparentales y consanguinidad parental no declarada (5).

Las variaciones en el número de copias son frecuentes en el genoma humano e influyen en la variación fenotípica interindividual (6); pueden ser de pérdida o de ganancia y provocan un fenotipo determinado según el número de genes comprometidos o si son genes cuyo efecto depende del número de copias, la modificación transcripcional o la fusión génica (7,8).

Dichas variaciones resultan en fenotipos con discapacidad intelectual, retraso del desarrollo psicomotor, epilepsia, trastorno del espectro autista, esquizofrenia y anomalías congénitas (9,10). Por ejemplo, las variaciones de ganancia de los genes *BCAP31* y *SLC6A8* se asocian con hipoacusia no sindrómica (11,12) y, las de los genes *SHOX* y *PAK2*, con trastornos del espectro autista y del neurodesarrollo (13-21). También, se ha descrito la relación de las variaciones en el número de copias y las anomalías congénitas, como cuando hay compromiso del gen *TTC28* y se producen anomalías congénitas del tubo digestivo (22). Debe señalarse que algunas de estas variaciones se han descrito solamente a partir de bases de datos, como la DECIPHER (*Database of Chromosomal Imbalance, Phenotype in Humans using Ensemble Resources*) (23), y que las manifestaciones clínicas son pleiotrópicas, como la variación de ganancia en el cromosoma 16 (p12.2), la cual se ha relacionado con trombocitopenia, trastornos del neurodesarrollo y riñones en herradura (23,24).

También, se ha reportado que algunas variaciones frecuentes en el número de copias están asociadas con enfermedades comunes, como infección por HIV, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, psoriasis, osteoporosis, neuroblastoma, talla baja, fisura labio-palatina y obesidad; en este mismo sentido, algunas variaciones raras se han relacionado con la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y el trastorno bipolar (6).

En el síndrome de Down, se observan características clínicas diversas, por ejemplo, discapacidad intelectual, cardiopatías congénitas (40 %), defectos gastrointestinales (~8 %), leucemia linfoblástica (~20 %) o trastorno mieloproliferativo transitorio neonatal (~10 %).

Se ha descrito que las variaciones frecuentes en el número de copias del mismo cromosoma 21 pueden determinar, por ejemplo, un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer, leucemia megacarioblástica aguda, hipoacusia o defectos congénitos (6). Es así que, en pacientes con trisomía 21, se ha observado que las variaciones de pérdida del cromosoma 21 (por ejemplo, chr21:43,193,374–43,198,244 y chr21:43,411,411–43,413,231) se asocian con un menor riesgo de aparición de cardiopatías congénitas que las de duplicación u otras variantes polimórficas (*Single Nucleotide Variation*, SNV) de genes como el *CRELD1* y el *GATA4*, que predisponen a un mayor riesgo de padecerlas (25,26).

La discapacidad intelectual en los niños con síndrome de Down no está determinada únicamente por el efecto del número de copias de algunos genes como el *DYRK1A*, pues también se ha observado que algunas variantes polimórficas de nucleótido único (SNV) influyen negativamente en su capacidad intelectual (27,28).

En Perú, y en muchos países latinoamericanos, el diagnóstico prenatal de aneuploidías no está protocolizado, y la legislación prohíbe la terminación de la gestación en el caso de anomalías congénitas (29). En tal sentido, en un reporte previo se observó una incidencia de neonatos con síndrome de Down hasta tres veces mayor que lo reportado mundialmente (30).

En este contexto, es importante determinar con mayor precisión cuáles son las variantes genéticas que podrían modificar negativamente el fenotipo de las aneuploidías (por ejemplo, de la trisomía 21), con el fin de conocer con exactitud el pronóstico y ofrecer tratamientos específicos.

Materiales y métodos

El estudio fue descriptivo y transversal. Se preservó la privacidad y la confidencialidad de los datos clínicos y genómicos de los sujetos de investigación y sus respectivas familias, siguiendo las directrices de las buenas prácticas clínicas y de ética de la investigación biomédica. El estudio fue autorizado por el Comité de Ética Independiente del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña y se contó con la firma del consentimiento informado por parte de los padres.

Durante el periodo de estudio, nacieron en los hospitales Regional y Antonio Lorena de Cusco 19 niños con aneuploidías, 16 de ellos con trisomía 21 libre y tres con trisomía 18; no se registró ningún paciente con trisomía 13.

Se utilizó un cuestionario estructurado para la recopilación de la información clínica y molecular, y se codificaron y encriptaron los datos de identificación de los pacientes. El análisis cromosómico por micromatrices (*Chromosomal Microarray Analysis*, CMA) se hizo en una muestra de sangre periférica, de la cual se extrajo el ADN genómico (250 ng). El ADN fue amplificado, etiquetado e hibridado, usando el protocolo GeneChip CytoScan 750K Array™ (Affymetrix, USA) y siguiendo las instrucciones del fabricante.

La prueba incluye 550.000 marcadores no polimorfos y 200.436 marcadores de polimorfismo de nucleótido único (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP). Las celdas en filas se escanearon y luego se analizaron mediante el programa informático *Chromosome Analysis Suite* (ChAS)™ (Affymetrix, USA). Las ganancias o pérdidas se consideraron si comprometían, por lo menos, 50 y 25 marcadores, respectivamente, y las regiones de homocigosidad, si abarcaban una longitud de por lo menos 5 Mb. Para determinar el número de recién nacidos vivos con aneuploidías autosómicas en los que se realizó el análisis cromosómico por micromatrices, se calculó el tamaño de la muestra según la fórmula $(n = [N * (z^2 * p * q)] / [e^2 * (N - 1) + z^2 * p * q])$, en la cual $N=7.413$, $z=99\%$, $e=5\%$ y p correspondía a la incidencia de las aneuploidías 21 y 18, por lo que se determinó que $n_1=5$ correspondía a la trisomía 21 y $n_2=2$ a la trisomía 18. No se hizo el análisis cromosómico por micromatrices ni ningún estudio citogenético a los padres ni a la población en general.

Las variaciones en el número de copias se compararon con las bases de datos genómicos DECIPHER, y la de la *University of California*, Santa Cruz (UCSC), y se clasificaron en patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto, probablemente benignas o benignas, según las recomendaciones del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (31,32).

Los resultados del análisis cromosómico por micromatrices se clasificaron como anormales si se demostraban variaciones en el número de copias

patogénicas o probablemente patogénicas, o si se presentaba, por lo menos, una región con una región de homocigosidad mayor de 10 Mpb o si el total de las regiones de homocigosidad en las regiones autosómicas era mayor de 0,5 % (33).

Por último, se determinó la frecuencia de los resultados anormales del análisis cromosómico por micromatrices y se comparó con los estudios previos publicados. El análisis descriptivo se hizo mediante el uso de frecuencias y porcentajes.

Resultados

Entre diciembre del 2017 y noviembre del 2018, hubo en el Hospital Antonio Lorena 3.195 recién nacidos vivos y, en el Hospital Regional de Cusco, 4.218 (N=7.413). El número de estos con síndrome de Down en las dos instituciones fue de 16, estimándose una incidencia de 2,16 por cada 1.000 recién nacidos vivos. Los antecedentes prenatales, el tipo de parto, las anomalías congénitas asociadas, las características antropométricas, la edad de los padres y la edad gestacional, se detallan en el cuadro 1. Tres de los recién nacidos presentaban síndrome de Edwards, es decir, una incidencia de 0,4 por cada 1.000 recién nacidos vivos. No se registró ningún paciente con síndrome de Patau.

La mediana del porcentaje de las regiones de homocigosidad fue de 0,47 %, con valores que fluctuaron entre 0,37 y 0,93 %. Tres de los neonatos tenían una región de homocigosidad mayor de 0,5 % y ninguno presentó una región de homocigosidad en un cromosoma mayor de 10 Mb que indicara una posible disomía uniparental (cuadro 2).

Cuadro 1. Detalle de los antecedentes prenatales, tipo de parto, anomalías congénitas asociadas, características antropométricas, edad parental y edad gestacional

Recién nacidos con trisomía 21 (n=16)		
Sexo	n	%
Masculino	8	50
Femenino	8	50
Antecedentes prenatales	n	%
No	5	31,25
Consumo de alcohol	3	18,75
Fiebre en el primer trimestre	2	12,5
Amenaza de aborto	2	12,5
Amenaza de parto prematuro	2	12,5
Parto	n	%
Vaginal	7	43,75
Cesárea	9	56,25
Otras anomalías asociadas	n	%
Malformación anorrectal	2	12,5
Atresia esofágica	1	6,25
Malformación cardíaca	7	43,75
Antropometría al nacer	Mediana	Rango intercuartílico
Peso (g)	3.040	1.890-3.310
Talla (cm)	47.7	43-48
Perímetro cefálico (cm)	33	28-35
Edad parental	Mediana	Rango intercuartílico
Padre	32	20-46
Madre	29	19-42
Edad gestacional	Mediana	Rango intercuartílico
Total	38	31-39

Cuadro 2. Tamaño de las regiones de homocigosidad y coeficiente de endogamia en los recién nacidos vivos con aneuploidías en Cusco

Parentesco	Grado de relación	Coefficiente de endogamia	Proporción teórica idéntica en descendientes	Rango de Mb	Promedio Mb	Rango de %	Número de RNV con ROH
Padres-hijos; hermanos	Primer	1/4	25 %	540 1.080	720	18,7 37,5	0
Tío-sobrino; primos de primer grado doble	Segundo	1/8	12,50 %	270 539	360	9,37 18,7	0
Primos de primer grado	Tercer	1/16	6,25 %	135 269	180	4,69 9,34	0
Primos de segundo grado	Cuarto	1/32	3,13 %	68 134	90	2,36 4,65	0
Primos de tercer grado	Quinto	1/64	1,56 %	14 67	43,75	0,5 2,35	3

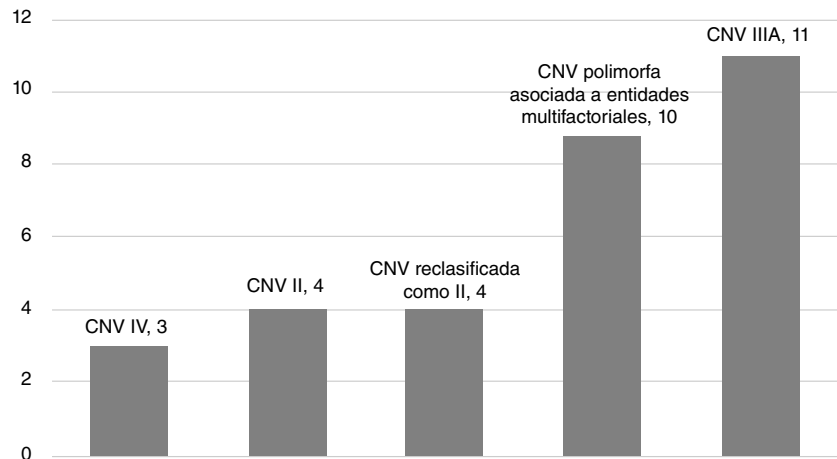
RNV: recién nacidos vivos; ROH: *regions of homocigosity*CNV: *Copy number variation*

Figura 1. Proporción de variantes en el número de copias encontradas en recién nacidos con trisomía 21 y trisomía 18. Las variantes en el número de copias de significado incierto (tipo IIIA) fueron las más frecuentes, seguidas por las polimorfas, las IIIA reclasificadas como probablemente patogénicas (II), las II y, por último, las benignas (IV).

En total, hubo 34 variaciones en el número de copias, con un tamaño variable que osciló entre 28 y 77.878 kb y una mediana de 165 kb. En total, hubo 42 variaciones en el número de copias, con un tamaño variable que osciló entre 28 y 77.878 kb y una mediana de 165 kb entre variantes que van desde las patogénicas hasta las benignas, según la clasificación del ACMG. Las variantes patogénicas están relacionadas con la trisomía 18 y 21. Se encontraron variaciones benignas en tres y probablemente benignas en un neonato. Hubo 10 variaciones polimorfas en el número de copias que se han asociado a carcinoma nasofaríngeo en cuatro, a fisura labio-palatina en tres, a obesidad precoz en dos y talla baja en uno. De las variaciones de capacidad patógena desconocida, 10 tuvieron un tamaño menor de 500 kb. (figura 1).

En un recién nacido con trisomía 21, se encontraron otras tres variaciones en el número de copias probablemente patogénicas en 3q29, Xp22.33 y Xq28. Por otro lado, en una de las trisomías 18, se encontró una variación probablemente patogénica en 16p12.2 (cuadro 3).

En dos neonatos, se hallaron, además, variaciones en el número de copias de ganancia mayores de 500 kb en los cromosomas 4 y 8, clasificadas como de patogenia incierta, según DECIPHER y la USCC. Asimismo, se encontraron dos variaciones en el número de copias de pérdida que, según DECIPHER, incluían genes con un coeficiente de haploinsuficiencia menor o igual a 10 % (*ZZZ3*, *TTC28*) (cuadro 4).

Cuadro 3. Variantes en el número de copias patológicas y probablemente patológicas en recién nacidos con trisomía 21 y trisomía 18

Paciente	Región cromosómica	Tipo de CNV	Coordenadas	Tamaño (kb)	Número de genes	Clase	Genes asociados a fenotipo	Dosis génica+	Identificación DECIPHER	Fenotipo esperado
1	21q	Duplicación	15,016,486_48,093,361	>33.000	511	I	DYRK1A1	0		Síndrome de Down
2	21q	Duplicación	15,016,486_48,093,361	>33.000	511	I	DYRK1A1	0		Síndrome de Down
3	16p12.2	Duplicación	21,740,199_22,442,007	702	18	II			294453; 304664; 305863	Riñones en herradura, trombocitopenia, TEA
	18p11.32q23	Duplicación	136,227-78,013,728	>77.000	697	I		0		
4	21q	Duplicación	15,016,486_48,093,361	>33.000	511	I	DYRK1A1	0		Síndrome de Down
5	18p11.32q23	Duplicación	136,227-78,013,728	>77.000	697	I				Síndrome de Edwards
6	3q29	Delección	196,507,578-196,535,849	28	2	II	PAK2	1; 16,97 %	--	Esquizofrenia, TEA
	21q	Duplicación	15,016,486-48,093,361	>33.000		I	DYRK1A1	0		Síndrome de Down
	Xp22.33	Duplicación	535,572-644,544	109	1	II	SHOX	0	--	Talla alta o baja y TND
	Xq28	Duplicación	152,927,530-153,102,573	175	11	II	SLC6A8, BCAP31	0	--	Hipoacusia
7	21q	Duplicación	15,016,486_48,093,361	>33.000	511	I	DYRK1A1	0		Síndrome de Down

TEA: trastorno del espectro autista; CNV: copy number variation; TND: trastornos del neurodesarrollo
+ Según ClinGen y DECIPHER;

Cuadro 4. Variantes en el número de copias clasificadas como desconocidas que podrían ser reclasificadas como probablemente patológicas

Cromosoma	Tamaño (kb)	Nomenclatura de CMA	Tipo de CNV	Número de genes	Genes OMIM	Haploinsuficiencia <10 % o triplosensibilidad	Función	Puntaje según CNV Pathogenicity Calculator	Anomalías asociadas
4q31.1	691	arr[hg19] 4q31.1q31.21(140,937,627-141,628,406)x3	Duplicación	12	<i>UCP1</i>	--	Respiración termogénica de las mitocondrias		Comunicación interauricular
					<i>MAML3</i>	--	Coactivador transcripcional de NOTCH		
					<i>CLGN</i>	--	Espermatogénesis		
					<i>ELMOD2</i>	--	Proteína activadora de GTP		
					<i>TBC1D9</i>	--	Actúa como GTPasa activando proteínas Rab		
8p21.3	1,285	arr[hg19] 8p21.3(19,181,933-20,466,541)x3	Duplicación	14	<i>LPL</i>	--	Hidrólisis de triglicéridos y VLDL	0	No especificado
					<i>LZST1</i>	--	Crecimiento celular		
					<i>SLC18A1</i>	--	Transportador vesicular de monoaminas		
					<i>INTS10</i>	--	Subunidad del complejo integrador, asociado a la polimerasa ARN II		
					<i>ATP6V1B2</i>	--	Acidificación de compartimentos intracelulares		
1p31.1	108	arr[hg19] 1p31.1(78,108,972-78,216,987)x1	Delección	3	<i>ZZ3</i>	ZZZ3	Modificaciones postraduccion en histonas	0	Malformación anorrectal
22q12.2	324	arr[hg19] 22q12.1(28,751,664-29,076,146)x1	Delección	3	<i>TTC28</i>	TTC28	Condensación de los microtúbulos de la zona media del huso	0.3	Malformación anorrectal

CNV: Copy number variation; CMA: Chromosomal microarray analysis

No se pudo hacer el análisis cromosómico por micromatrices ni otros estudios citogenéticos a los padres de estos pacientes para tener una idea del estado de patogenia y evaluar si eran heredadas o *de novo*. En el mismo sentido, al no contar con este análisis en la población general, no fue posible determinar cómo las aneuploidias podrían influir en el riesgo de aparición de variaciones en el número de copias modificadoras del fenotipo o de su frecuencia poblacional.

Discusión

En un estudio previo en un hospital de Lima, se había estimado una incidencia del síndrome de Down de 5,7 por 1.000 recién nacidos vivos (30); esta cifra es mayor que la encontrada en el presente estudio (2,16 por 1.000), la cual corresponde a los casos de dos hospitales. Esta información debe confirmarse mediante vigilancia epidemiológica de todos los hospitales de la región y del país, para incorporarla de manera progresiva en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) y contar con una base de datos más exacta.

En un paciente con trisomía 21 se encontró una ganancia de 175 kpb en el cromosoma X(q28), que comprometía nueve genes, entre ellos el *BCAP31* y el *SLC6A8*, cuya duplicación se ha relacionado con hipoacusia no sindrómica (12). El gen *BCAP31* (*B Cell Receptor Associated Protein 31*) codifica una proteína chaperona que se expresa en el retículo endoplasmático, cuya función es exportar proteínas secretadas desde dicho retículo y reconocer proteínas mal plegadas que están dirigidas hacia la vía de degradación asociada con este; además, sirve como receptor de carga para la exportación de proteínas transmembrana. Las variaciones en este gen se han relacionado con una alteración neurológica grave caracterizada por hipoacusia, distonía e hipomielinización central (MIM # 300475) (34). Sin embargo, según ClinGen y DECIPHER, aún no se sabe si es un gen cuyo efecto depende del número de copias (*gene dosage*) presentes en el genoma.

En el gen *SLC6A8*, que es un transportador de creatina encargado de proveer de energía al músculo esquelético y cardíaco, se ha observado que las variaciones en el número de copias de ganancia están asociadas con hipoacusia (11). Este paciente se encontró una variación en el número de copias de ganancia en Xp22.38 que comprometía al gen *SHOX*, el cual es un factor de riesgo y de baja penetrancia relacionado con los trastornos del espectro autista y otros trastornos del neurodesarrollo como la discapacidad intelectual (17,21).

Además, se ha observado una delección de 28 kb en el cromosoma 3 (q29) que compromete parcialmente al gen *PAK2* (p21, *Proteín-Activated Kinase2*), el cual es una cinasa de serina o treonina que interviene en la supervivencia y el crecimiento celular por medio del citoesqueleto. El coeficiente de haploinsuficiencia de este gen es de 16,29 %, según DECIPHER, y de 1, según ClinGen, y las delecciones en él se han asociado con trastornos del espectro autista y esquizofrenia (13-16,18,19). En ratones, se ha observado que dichas delecciones están involucradas en el desarrollo cerebral y la patogenia de dichos trastornos (20). Es así que este recién nacido con trisomía 21 tiene un gran riesgo de presentar trastornos del espectro autista, esquizofrenia, hipoacusia o una mayor discapacidad intelectual.

En otro paciente con trisomía 18, se observó una variación de ganancia de 702 kpb en el número de copias de 12 genes en el cromosoma 16 (p12.2),

la cual, según DECIPHER, se ha reportada como probablemente patogénica en tres pacientes (identificados como 294453, 304664 y 305863) y se ha asociado con trombocitopenia, trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual y riñones en herradura (23,24).

Por otra parte, hubo tres pacientes con trisomía 21 y variaciones adicionales en el número de copias mayores de 500 kb en 4q31.1 y 8p21.2, así como otras que involucraban genes con haploinsuficiencia menor de 10 (cuadro 4), las cuales podrían reclasificarse como probablemente patogénicas por el tamaño y el contenido génico. En ese sentido, el paciente con estas variaciones en el número de copias, presentaba una malformación anorrectal, y se ha descrito que las variaciones en el gen *TTC28* están relacionadas con anomalías congénitas del tubo digestivo (22).

Por último, dos pacientes con trisomía 21 y uno con trisomía 18, cuyos padres no declararon consanguinidad, tenían una región de homocigosidad en los cromosomas autosómicos de entre 0,5 y 2,35 %, que corresponde a un coeficiente de endogamia (F) de 1/64, lo que indica un grado de relación parental de quinto grado. Esta consanguinidad podría ser un factor de riesgo de enfermedades recesivas autosómicas o, incluso, ser un factor etiológico de la aneuploidia (35).

Al no contar con estudios genéticos de los padres, como el análisis cromosómico por micromatrices, no fue posible establecer si las variaciones incidentales en el número de copias eran heredadas o *de novo* y, tampoco, reclasificar aquellas de significado incierto. Sin embargo, las variaciones patogénicas o probablemente patogénicas están relacionadas con otras condiciones y pueden incrementar la gravedad de algunos síntomas de los pacientes con aneuploidias.

Por lo tanto, el fenotipo variable que observamos en los pacientes con aneuploidias se debería a las diferentes variantes observables en el genoma en combinación y, aunque en menor proporción, al medio ambiente y los cambios epigenéticos (figura 2).

Las aneuploidias en los recién nacidos son el grupo de enfermedades genéticas más frecuentes, por lo que es de suma importancia conocer y reconocer cuáles son los factores genéticos o ambientales que modifican el fenotipo de las personas con aneuploidias como el síndrome de Down, para poder advertir oportunamente las complicaciones o el pronóstico y ofrecerles una atención adecuada.

Algunos de los recién nacidos en esta cohorte pequeña, tenían otras variaciones en el número de copias, las cuales modificarían el fenotipo de forma negativa y los haría más propensos a sufrir o que se agraven algunas de las características clínicas propias de las aneuploidias, por ejemplo, la hipoacusia en el síndrome de Down, o a padecer otras comorbilidades no descritas o muy poco frecuentes, como la esquizofrenia, la talla alta o baja y los trastornos del espectro autista, sobre todo aquellos con trisomía 21. Muchas veces, el fenotipo observado en estos pacientes es producto, o no solo de la aneuploidia observada *per se*, sino de otras variantes genéticas (variaciones en el número de copias o las de nucleótido único), las cuales deberían explorarse con más precisión y a mayor escala.

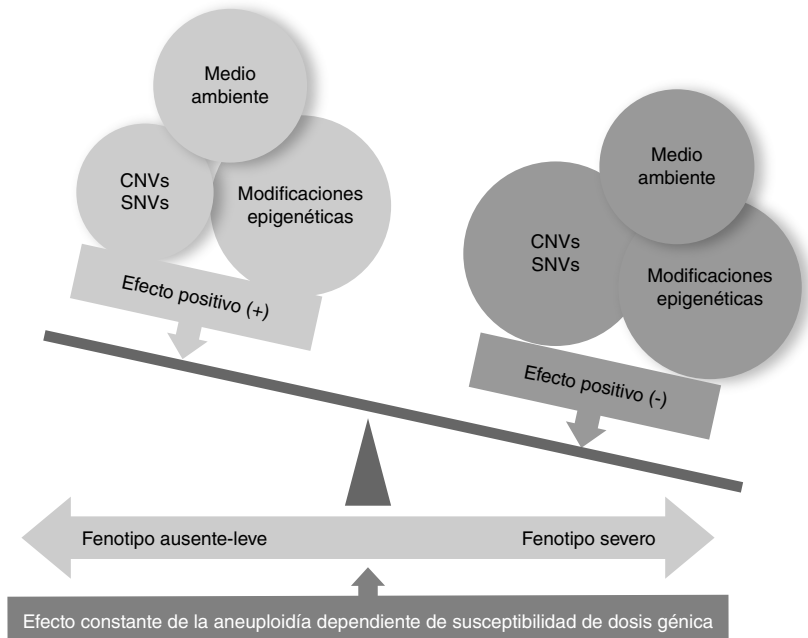


Figura 2. Interrelación de las variantes en el genoma de los niños con aneuploidías y el medio ambiente en la expresión final del fenotipo. Teóricamente las aneuploidías autosómicas provocan un fenotipo de manera constante en todos los pacientes (azul). Sin embargo, variantes genéticas diferentes a las aneuploidías (o) [variaciones en el número de copias (CNV) o las de nucleótido único (SNV)], conjuntamente con las modificaciones epigenéticas y factores del medio ambiente (por ejemplo, estimulación temprana deficiente) provocan un efecto negativo (rojo) en el fenotipo final (por ejemplo, mayor discapacidad intelectual, aparición de otros trastornos del neurodesarrollo).

Agradecimientos

A los padres de los pacientes que permitieron la recolección de los datos personales, y a las doctoras Anahí Venero Núñez y Carmen Ayuso García, por su contribución valiosa en la redacción del manuscrito.

Referencias

- Hutaff-Lee C, Cordeiro L, Tartaglia N. Cognitive and medical features of chromosomal aneuploidy. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:273-9. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00030-0>
- Nielsen J, Holm V, Haahr J. Prevalence of Edwards' syndrome. Clustering and seasonal variation? *Humangenetik.* 1975;26:113-6. <https://doi.org/10.1007/BF00278437>
- Savva GM, Walker K, Morris JK. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenat Diagn.* 2010;30:57-64. <https://doi.org/10.1002/pd.2403>
- Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13:221-7. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20157>
- Abarca-Barriga HH, Chávez-Pastor MA, Trubnykova M, Vásquez F, Poterico JA. Chromosomal microarray analysis in Peruvian children with delayed psychomotor development or intellectual disability. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2017;34:572-4. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.343.2741>
- de Smith AJ, Treweek AL, Blakemore AIF. Implications of copy number variation in people with chromosomal abnormalities: Potential for greater variation in copy number state may contribute to variability of phenotype. *Hugo J.* 2010;4:1-9. <https://doi.org/10.1007/s11568-010-9144-z>
- Stranger BE, Forrest MS, Dunning M, Ingle CE, Beazley C, Thorne N, et al. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science.* 2007;315:848-53. <https://doi.org/10.1126/science.1136678>

8. Henrichsen CN, Vinckenbosch N, Zöllner S, Chaignat E, Pradervand S, Schütz F, *et al*. Segmental copy number variation shapes tissue transcriptomes. *Nat Genet*. 2009;41:424-9. <https://doi.org/10.1038/ng.345>
9. Girirajan S, Eichler EE. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Hum Mol Genet*. 2010;19:R176-87. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq366>
10. Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, Cuckle H, Shaffer LG. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med*. 2013;15:478-81. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.164>
11. Schiaffino MC, Bellini C, Costabello L, Caruso U, Jakobs C, Salomons GS, *et al*. X-linked creatine transporter deficiency: Clinical description of a patient with a novel SLC6A8 gene mutation. *Neurogenetics*. 2005;6:165-8. <https://doi.org/10.1007/s10048-005-0002-4>
12. Rosenberg C, Freitas ÉL, Uehara DT, Auricchio MTBM, Costa SS, Oiticica J, *et al*. Genomic copy number alterations in non-syndromic hearing loss. *Clin Genet*. 2016;89:473-7. <https://doi.org/10.1111/cge.12683>
13. Willatt L, Cox J, Barber J, Cabanas ED, Collins A, Donnai D, *et al*. 3q29 microdeletion syndrome: Clinical and molecular characterization of a new syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005;77:154-60. <https://doi.org/10.1086/431653>
14. Quintero-Rivera F, Sharifi-Hannauer P, Martinez-Agosto JA. Autistic and psychiatric findings associated with the 3q29 microdeletion syndrome: Case report and review. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:2459-67. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33573>
15. Carroll LS, Williams HJ, Walters J, Kirov G, O'Donovan MC, Owen MJ. Mutation screening of the 3q29 microdeletion syndrome candidate genes *DLG1* and *PAK2* in schizophrenia. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156B:844-9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31231>
16. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu T, Baker C, *et al*. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet*. 2011;43:838-46. <https://doi.org/10.1038/ng.909>
17. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, *et al*. The contribution of *de novo* coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 2014;515:216-21. <https://doi.org/10.1038/nature13908>
18. Warnica W, Merico D, Costain G, Alfred SE, Wei J, Marshall CR, *et al*. Copy number variable microRNAs in schizophrenia and their neurodevelopmental gene targets. *Biol Psychiatry*. 2015;77:158-66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.011>
19. Zeng Y, Broxmeyer HE, Staser K, Chitteti BR, Park S-J, Hahn S, *et al*. Pak2 regulates hematopoietic progenitor cell proliferation, survival, and differentiation. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2015;33:1630-41. <https://doi.org/10.1002/stem.1951>
20. Wang Y, Zeng C, Li J, Zhou Z, Ju X, Xia S, *et al*. PAK2 haploinsufficiency results in synaptic cytoskeleton impairment and autism-related behavior. *Cell Rep*. 2018;24:2029-41. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.061>
21. Singh H, Tiwari P, Bhavi V, Chaudhary PS, Suravajhala P, Mohan MK, *et al*. Application of chromosomal microarray for evaluation of idiopathic short stature in Asian Indian children: A pilot study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22:100-6. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_202_17
22. Meier N, Bruder E, Lapaire O, Hoesli I, Kang A, Hench J, *et al*. Exome sequencing of fetal anomaly syndromes: Novel phenotype-genotype discoveries. *Eur J Hum Genet*. 2019;27:730-7. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0324-y>
23. DECIPHER v9.7: Mapping the clinical genome. Fecha de consulta: 20 mayo de 2016. Disponible en: <https://decipher.sanger.ac.uk/browser>
24. Firth HV, Richards SM, Bevan AP, Clayton S, Corpas M, Rajan D, *et al*. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet*. 2009;84:524-33. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.03.010>
25. Sailani MR, Makrythanasis P, Valsesia A, Santoni FA, Deutsch S, Popadin K, *et al*. The complex SNP and CNV genetic architecture of the increased risk of congenital heart defects in Down syndrome. *Genome Res*. 2013;23:1410-21. <https://doi.org/10.1101/gr.147991.112>
26. Rambo-Martin BL, Mülle JG, Cutler DJ, Bean LJH, Rosser TC, Dooley KJ, *et al*. Analysis of copy number variants on chromosome 21 in Down syndrome-associated congenital heart defects. *G3 (Bethesda)*. 2017;8:105-11. <https://doi.org/10.1534/g3.117.300366>

27. Mégarbané A, Noguier F, Stora S, Manchon L, Mircher C, Bruno R, *et al.* The intellectual disability of trisomy 21: Differences in gene expression in a case series of patients with lower and higher IQ. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:1253-9. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.24>
28. Park J, Chung KC. New perspectives of *Dyrk1A* role in neurogenesis and neuropathologic features of Down syndrome. *Exp Neurobiol.* 2013;22:244-8. <https://doi.org/10.5607/en.2013.22.4.244>
29. Rodríguez-Cadilla MR. Consideraciones bioéticas y jurídicas de la información genética y el diagnóstico prenatal. *Vox Juris.* 2015;28:15-40.
30. Abarca-Barriga H. Perfil epidemiológico de las anomalías genéticas y congénitas en el Servicio de Citogenética y Citopatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen (tesis). Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.
31. Carreira IM, Ferreira SI, Matoso E, Pires LM, Ferrão J, Jardim A, *et al.* Copy number variants prioritization after array-CGH analysis – a cohort of 1000 patients. *Mol Cytogenet.* 2015;8:103-11. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0202-z>
32. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, *et al.* Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med.* 2019;22:245-57. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0686-8>
33. Fan Y-S, Ouyang X, Peng J, Sacharow S, Tekin M, Barbouth D, *et al.* Frequent detection of parental consanguinity in children with developmental disorders by a combined CGH and SNP microarray. *Mol Cytogenet.* 2013;6:38-43. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-6-38>
34. Rinaldi B, van Hoof E, Corveleyn A, van Cauter A, de Ravel T. *BCAP31*-related syndrome: The first *de novo* report. *Eur J Med Genet.* 2019;103732. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103732>
35. Sayee R, Thomas IM. Consanguinity, non-disjunction, parental age and Down's syndrome. *J Indian Med Assoc.* 1998;96:335-7.

Artículo original

Complicaciones hospitalarias en una unidad geriátrica de agudos

David José Coca^{1,3}, Sandra Milena Castelblanco^{1,2,3}, Diego Andrés Chavarro-Carvajal^{1,2,3}, Luis Carlos Venegas-Sanabria^{1,2,3}

¹ Unidad de Geriátrica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

² Centro de Memoria y Cognición Intellectus, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

³ Instituto de Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Las complicaciones hospitalarias ocurren con gran frecuencia en personas mayores de 65 años hospitalizadas y conllevan peores resultados clínicos. Son pocos los estudios sobre los factores asociados con las complicaciones hospitalarias en la atención de adultos mayores.

Objetivo. Evaluar los factores asociados con las complicaciones hospitalarias en una unidad geriátrica de agudos en Bogotá, Colombia.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio observacional analítico basado en una cohorte retrospectiva que incluyó 1.657 pacientes mayores de 65 años atendidos en una unidad de hospitalización en Bogotá, Colombia. La variable dependiente fueron las complicaciones hospitalarias y, las independientes, la dependencia funcional, la demencia, el estado nutricional, el soporte social, las comorbilidades y la polifarmacia. Se utilizó el modelo de regresión lineal de Poisson para determinar las variables asociadas.

Resultados. En el análisis bivariado se encontró que la dependencia funcional (razón de prevalencia, RP=2,092; $p \leq 0,001$) y la malnutrición (RP=2,850; $p \leq 0,001$) eran factores asociados con una mayor tasa de complicaciones hospitalarias. En el análisis multivariado aparecían como factores independientes (dependencia funcional: RP=1,931 y $p=0,003$; malnutrición: RP=2,502 y $p=0,002$).

Conclusión. El hacer una evaluación integral que permita determinar la dependencia funcional y la malnutrición en el momento de ingreso en las unidades de hospitalización, permitiría predecir complicaciones hospitalarias.

Palabras clave: geriátrica; envejecimiento; hospitalización/complicaciones; desnutrición.

In-hospital complications in an acute care geriatric unit

Introduction: In-hospital complications frequently occur in hospitalized people over 65 worsening their clinical outcomes. There are, however, few studies on the factors associated with in-hospital complications in elderly patient care.

Objective: To evaluate factors associated with in-hospital complications in a geriatric acute care unit in Bogotá, Colombia

Materials and methods: We conducted an analytical, observational, retrospective study in a cohort of 1,657 patients over 65 years of age who received care in the geriatric unit of a high complexity hospital in Bogotá, Colombia. The dependent variable was in-hospital complications and the independent variables, the degree of functional dependence on admission, dementia, nutritional status, social support, comorbidity, and polypharmacy. We used Poisson's linear regression model to identify associated variables.

Results: The bivariate analysis showed that functional dependence (PR=2.092, $p \leq 0.001$) and malnutrition (PR=2.850, $p \leq 0.001$) were associated with a higher rate of hospital-acquired infection. In the multivariate analysis, functional dependence (PR=1.931, $p=0.003$) and malnutrition (PR=2.502, $p=0.002$) remained independent factors for in-hospital complications.

Conclusion: In acute care centers, integral assessment at admission to identify functional dependence and malnutrition predicts in-hospital complications.

Keywords: Geriatrics; aging; hospitalization/complications; malnutrition.

Las complicaciones que se presentan durante la hospitalización de los mayores de 65 años, constituyen situaciones clínicas adversas que afectan a los pacientes durante la admisión o a lo largo de la hospitalización (1). Las más comunes son las infecciones hospitalarias, los problemas relacionados con los tratamientos y las condiciones trombóticas, las cuales constituyen marcadores de la imposibilidad de responder a las necesidades básicas de salud de los pacientes. Estas complicaciones provocan un mayor deterioro clínico y funcional,

Recibido: 06/10/2020
Aceptado: 26/12/2020
Publicado: 15/01/2021

Citación:

Coca DJ, Castelblanco SM, Chavarro-Carvajal DA, Venegas-Sanabria LC. Complicaciones hospitalarias en una unidad geriátrica de agudos. *Biomédica*. 2021;41:293-301.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5664>

Correspondencia:

Sandra Milena Castelblanco, Instituto de Envejecimiento, Hospital Universitario San Ignacio, Carrera 7 No 40-62, piso 8, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (57) (313) 352 7412
sandracastelblanco@javeriana.edu.co

Contribución de los autores:

David José Coca: recolección y análisis de datos
Sandra Milena Castelblanco: redacción del manuscrito
Diego Andrés Chavarro-Carvajal: análisis de los datos y diseño de la estructura del manuscrito
Luis Carlos Venegas-Sanabria: análisis de los datos
Todos los autores participaron en la concepción de la idea de la investigación, la selección de los casos y la revisión del manuscrito.

Financiación:

No se recibió financiación alguna.

Conflicto de intereses:

El equipo que realizó el presente estudio no tiene ningún conflicto de intereses relacionado directa o indirectamente con el manuscrito.

prolongan la hospitalización, favorecen la instauración de comorbilidades (permanentes o temporales) y aumentan el riesgo de mortalidad (1).

En múltiples estudios en Europa y en los Estados Unidos, se ha establecido que factores como la infección hospitalaria, el delirio (síndrome confusional agudo), el deterioro funcional hospitalario y las lesiones de piel por presión, entre otros, predisponen a peores resultados hospitalarios y, por consiguiente, a prolongar la estancia hospitalaria y al aumento de la mortalidad (2-4). Diversos factores pueden asociarse con una mayor frecuencia de complicaciones hospitalarias y algunos ya han sido claramente descritos, como la malnutrición, el deterioro cognitivo, la prescripción inapropiada de medicamentos y el detrimento del estado funcional (4).

Al igual que en otros países latinoamericanos, en Colombia, 8 de cada 10 adultos mayores padece más de una condición crónica (2) y, cuando presentan enfermedades agudas o descompensación de las crónicas, deben ser hospitalizados en unidades de atención convencional, ya que muy pocos centros asistenciales cuentan con unidades de geriatría (5). Esto provoca un incremento de los costos de atención y un mayor tiempo de hospitalización (6).

En un estudio en Perú, se determinó que comorbilidades como el cáncer, la enfermedad pulmonar, la enfermedad cardiovascular y el deterioro del estado funcional, se asociaban con la aparición de complicaciones hospitalarias (7). Sin embargo, aún no hay estudios que describan claramente las complicaciones hospitalarias y los factores asociados en esta población en Colombia.

En el presente estudio, se evaluó una muestra de adultos mayores atendidos en el Hospital Universitario San Ignacio que presentaron complicaciones hospitalarias. Se utilizaron instrumentos de evaluación estandarizados para determinar dichos factores y su asociación.

Materiales y métodos

Diseño

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional analítico basado en una cohorte de la población atendida en el ámbito hospitalario entre el 1° de diciembre de 2015 y el 31 de junio de 2018.

Los datos obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas se consignaron en una base de datos con acceso únicamente para los investigadores, construida con base en las variables sociodemográficas, el estado funcional, la demencia, la malnutrición, la polifarmacia, las comorbilidades, el soporte social y las complicaciones hospitalarias.

Población

Se incluyeron adultos mayores de 65 años hospitalizados en el Servicio de Geriatría del Hospital Universitario San Ignacio, a quienes se les hizo una valoración geriátrica integral. Se excluyeron a aquellos internados por enfermedades psiquiátricas, a los que no tenían los datos completos en la base de datos, a los que solicitaron retiro voluntario del hospital en contra de la recomendación médica y a los remitidos a otra institución.

La variable dependiente fueron las complicaciones hospitalarias, definidas como cualquier problema médico o resultado clínico inesperado durante el transcurso de la hospitalización, relacionado o no con el tratamiento (8). Entre

ellas, se consideraron las infecciones adquiridas en el ámbito hospitalario detectadas 48 horas después del ingreso (9), la aparición de úlceras por presión 24 horas después del ingreso (10), las caídas o traumas durante la estancia, los eventos trombóticos documentados 48 horas después del ingreso (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar) y las reacciones adversas a los medicamentos (1,7)

Las variables independientes incluyeron: la edad, como variable continua; el sexo (masculino o femenino); la dependencia moderada en las actividades básicas de la vida diaria, reflejada en un puntaje menor o igual a 60 en la escala de Barthel al ingreso; el diagnóstico de demencia al ingreso, como variable dicotómica (tenerlo o no) (11); la malnutrición, definida por un puntaje menor de 24 en el *Mini-Nutritional Assessment* (MNA) (12,13); y el poco soporte social, definido de forma dicotómica según si el paciente tenía o no cuidador en el momento de ingreso (14).

Además, el número de comorbilidades, considerando su distribución no normal y calculando la mediana para definirla como dicotómica si presentaba cinco comorbilidades o más, o menos de cinco (entre ellas, hipertensión arterial sistémica, falla cardíaca, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, neumopatía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cerebrovascular, hipotiroidismo, osteoartritis y osteoporosis) (15); la polifarmacia, definida como variable dicotómica si el paciente tomaba 5 medicamentos o más en el momento de ingreso, o menos de 5 (16), y la enfermedad índice motivo de la hospitalización, es decir, la causa principal del ingreso del paciente (17).

Análisis estadístico

Se hizo un análisis descriptivo con la información de las variables de interés, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión. La media, la mediana, la desviación estándar y el rango intercuartílico (RIC) se ajustaron a los criterios de distribución normal o no normal, utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se presentan como tablas de frecuencia. En el análisis bivariado se aplicó un nivel de significación o valor de p menor de 0,05. En cuanto al análisis de las variables dicotómicas, se utilizó la prueba de χ^2 al cuadrado y, en el de las variables continuas, la prueba U de Mann-Whitney, para verificar si había significación estadística.

Por último, para determinar los criterios de distribución normal o no normal, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk considerando las variables de edad, sexo, puntaje en la escala de Barthel en el ingreso, demencia, malnutrición, comorbilidades y polifarmacia. Se reportaron las razones de prevalencia (RP) obtenidas con intervalos de confianza del 95 % ($IC_{95\%}$). El análisis de datos se hizo con el programa estadístico Stata™, versión 14,2 (College Station, TX, Estados Unidos).

Consideraciones éticas

El estudio no entrañó riesgo según la Resolución 8430 del Ministerio de Salud y la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Javeriana y el del Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá (Colombia).

Resultados

Se incluyeron 1.656 pacientes hospitalizados en la Unidad de Geriátrica del Hospital de San Ignacio. La mediana de edad fue de 86 años (RIC=81-90); la mayoría de los pacientes (57,87 %) era de sexo femenino y la prevalencia de complicaciones hospitalarias fue del 7,06 %, y la infección hospitalaria fue la causa más frecuente de complicación (46,15 %).

El 83,2 % de los pacientes tenía síndromes geriátricos: 73,73 %, malnutrición; 61,11 %, algún tipo de demencia, más frecuentemente enfermedad de Alzheimer (35,42 %); 60,32 %, polifarmacia, y el 51,81 %, un mayor grado de dependencia funcional. Se reportó poco soporte social en el 16,06 % de los pacientes y un importante número de comorbilidades (5 o más) en el 51,77 %.

Las principales causas de hospitalización fueron las infecciones (28,38 %), seguidas de las afecciones cardiovasculares (25,18 %), las respiratorias (14,25 %) y las gastrointestinales (7,12 %) (cuadro 1). La prevalencia de mortalidad fue del 37,67 % en el grupo de pacientes que presentaron complicaciones hospitalarias y, de 8,58 %, en el grupo que no las presentó, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Cuadro 1. Características de la población en estudio

Variable	Sin complicación hospitalaria (n=1-539)		Con complicación hospitalaria (n=117)		p*
	n	o mediana RIC o %	n	o mediana RIC o %	
Edad	86	P25 % 81 P75 % 90	86	P25 % 81 P75 % 90	0,321
Sexo					0,733
Masculino	646	92,68 %	51	7,32 %	
Femenino	893	93,12 %	66	6,88 %	
Dependencia moderada	777	90,56 %	81	9,44 %	<0,001
Demencia					0,607
No	599	93,45 %	42	6,55 %	
Sí	939	92,79 %	73	7,21 %	
Estado nutricional					<0,001
Adecuado	422	97,01 %	13	2,99 %	
Malnutrición	1.117	91,48 %	104	8,52 %	
Soporte social					0,796
Adecuado	1.290	93,01 %	97	6,99 %	
Poco soporte social	249	92,57 %	20	7,43 %	
Multimorbilidad					0,802
<5	742	93,10 %	55	6,90 %	
≥5	797	92,78 %	62	7,22 %	
Polifarmacia al ingreso					0,211
No	616	93,90 %	40	6,10 %	
Sí	922	92,29 %	77	7,71 %	
Enfermedad índice					0,004
Infecciosa	419	89,15 %	51	10,85 %	
Cardiovascular	395	94,72 %	22	5,28 %	
Respiratoria	227	96,19 %	9	3,81 %	
Gastrointestinal	106	90,60 %	11	9,40 %	
Mortalidad	132	8,58 %	44	37,61 %	<0,001

En el análisis bivariado, el mayor grado de dependencia funcional (RP=2,092; IC_{95%} 1,430-3,062; p≤0,001) y la malnutrición (RP=2,850; IC_{95%} 1,617-5,020; p≤0,001) fueron los factores asociados con una mayor posibilidad de complicaciones hospitalarias. La demencia, el poco soporte social, el mayor número de comorbilidades y tener polifarmacia al ingreso de la hospitalización, no fueron factores estadísticamente significativos (cuadro 2).

En el análisis multivariado con el modelo de regresión de Poisson, se evidenció que el mayor grado de dependencia funcional (RP=1,931; IC_{95%} 1,246-2,993; p=0,003) y la malnutrición (RP=2,502; IC_{95%} 1,396-4,486; p=0,002) continuaron siendo los factores asociados con una mayor posibilidad de complicaciones hospitalarias (cuadro 3).

Cuadro 2. Análisis bivariado para evaluar los factores asociados con complicaciones hospitalarias

Análisis bivariado		
Variable	RP (IC _{95%})	p*
Edad	0,837 (0,590-1,189)	0,321
Sexo femenino	0,940 (0,661-1,337)	0,733
Dependencia moderada	2,092 (1,430-3,062)	<0,001
Demencia	1,100 (0,763-1,588)	0,607
Malnutrición	2,850 (1,617-5,020)	0,000
Poco soporte social	1,063 (0,668-1,689)	0,796
Cinco o más enfermedades	1,045 (0,736-1,484)	0,802
Polifarmacia al ingreso	1,264 (0,873-1,828)	0,213

* Modelo de regresión de Poisson

Cuadro 3. Modelo de regresión logística para evaluar los factores asociados con complicaciones hospitalarias

Análisis multivariado			
Variable	Bivariado	Multivariado	p*
	RP (IC _{95%})	RP (IC _{95%})	
Edad	0,837 (0,590-1,189)	0,820 (0,578-1,164)	0,268
Sexo femenino	0,940 (0,661-1,337)	0,904 (0,636-1,286)	0,578
Dependencia moderada	2,092 (1,430-3,062)	1,931 (1,246-2,993)	0,003
Demencia	1,100 (0,763-1,588)	0,687 (0,458-1,030)	0,069
Malnutrición	2,850 (1,617-5,020)	2,502 (1,396-4,486)	0,002
Mal soporte social	1,063 (0,668-1,689)	0,999 (0,636-1,569)	0,999
Cinco o más enfermedades	1,045 (0,736-1,484)	0,934 (0,655-1,333)	0,709
Polifarmacia al ingreso	1,264 (0,873-1,828)	1,239 (0,843-1,820)	0,274

* Modelo de regresión de Poisson

Discusión

En este estudio se analizaron los factores asociados con las complicaciones hospitalarias en una unidad geriátrica de agudos. Se incluyeron los datos de 1.656 sujetos mayores de 65 años que consultaron por diversas enfermedades: infecciosas, cardiovasculares, o pulmonares, o por descompensación de condiciones metabólicas. Se presentaron complicaciones durante la hospitalización en 117 (7,06 %) sujetos, predominantemente en mujeres con malnutrición, múltiples enfermedades, compromiso cognitivo o polifarmacia. Además, se encontró que situaciones como la demencia, la dependencia funcional y la malnutrición fueron los principales factores asociados con la aparición de complicaciones hospitalarias en las personas mayores.

En la población evaluada, las enfermedades más prevalentes como motivo de la hospitalización de los ancianos fueron las infecciones, que también constituyeron complicaciones adquiridas durante la estancia en los servicios de salud; de hecho, la infección hospitalaria fue la complicación más frecuente

(3,25 %) en los pacientes analizados y representó el 46,15 % del total de las complicaciones reportadas. Esta cifra es similar a la reportada en el estudio de Li, *et al.*, en el cual se analizaron los factores de riesgo y las estrategias de prevención de las infecciones hospitalarias en ancianos en una población canadiense y se documentó una prevalencia de 3,3 % de infecciones adquiridas durante la hospitalización (18). Se ha reportado que las infecciones hospitalarias de mayor prevalencia en ancianos son la urinaria, la respiratoria (neumonía), la de piel y tejidos blandos, la del sitio operatorio, la bacteriemia tardía o las asociadas con el uso de dispositivos médicos. Además, los análisis microbiológicos muestran que los microorganismos más frecuentemente aislados son bacterias Gram negativas (19).

La combinación de enfermedades y síndromes geriátricos es un importante predictor de complicaciones durante la estancia hospitalaria en los mayores, pues su presencia refleja una reducción de las reservas funcionales y fisiológicas; también, se asocia con el deterioro funcional y cognitivo, la institucionalización y la mortalidad después del egreso (15,20,21). En su estudio, Hoogerduijn, *et al.*, reportaron que el 83 % de los pacientes presentaba deterioro en las actividades instrumentales de la vida diaria; 61 %, polifarmacia; 40 %, demencia, y 52 %, desnutrición, resultados similares a los del presente estudio, en el cual la malnutrición, la demencia, la polifarmacia y la dependencia funcional registraron prevalencias similares (22). Este hallazgo es de gran importancia, ya que el reconocimiento temprano de dichos síndromes geriátricos a partir de una valoración geriátrica integral podría reducir los eventos adversos durante y después de la estancia hospitalaria.

La prevalencia de malnutrición entre las personas de edad avanzada en entornos hospitalarios es común, con un rango general de 11 a 45 % (13). En el presente estudio, los resultados del análisis multivariado determinaron que la malnutrición fue uno de los factores independientes con significación estadística lo que se explica porque una escasa reserva nutricional determina una reacción inmunitaria inadecuada, déficit de factores de coagulación, inadecuadas reacciones metabólicas, retraso en la cicatrización y atrofia muscular (2,23).

En algunos estudios recientes se ha reportado que del 25 al 40 % de las personas mayores ingresadas en unidades geriátricas de agudos han sido diagnosticadas con demencia por cualquier causa y que esta se asocia con complicaciones hospitalarias (19-25). La demencia fue muy prevalente en nuestra población, lo que se explicaría por el carácter del hospital como centro de referencia para el estudio y manejo de pacientes con deterioro cognitivo. Sin embargo, en los análisis bivariado y multivariado no se encontró una asociación entre la demencia y el riesgo asociado con las complicaciones hospitalarias. En la revisión sistemática de Fogg, *et al.*, el 60 % de los pacientes con demencia asociada a síntomas conductuales y psicológicos presentó complicaciones hospitalarias. Asimismo, el deterioro cognitivo demostró ser el factor de riesgo más importante para el desarrollo de incontinencia urinaria y fecal, delirio, caídas, polifarmacia y úlceras por presión (26).

Por otra parte, la mortalidad en pacientes con complicaciones durante la hospitalización aumenta en los mayores de 75 años con múltiples enfermedades y síndromes geriátricos asociados (16,23,27). En el presente estudio, la diferencia entre la mortalidad del grupo con complicaciones hospitalarias y la del grupo sin complicaciones fue de 29,03 %. Estos hallazgos se correlacionan con los datos publicados en el estudio de Fogg, *et*

al., en el que la mortalidad en pacientes hospitalizados fluctuó entre el 4,9 y el 24 %; al comparar los pacientes con demencia y aquellos que no la tenían en ocho estudios, llegaron a la conclusión de que los que la presentaban tienen un mayor riesgo de muerte, con estimaciones que variaban según el *odds ratio* ajustado (aOR) entre 1,09 (1,03-1,16) y 2,1 (1,0-4,5) (28).

La población analizada en este estudio incluyó una cohorte retrospectiva de personas mayores de 65 años y comparó la presencia de factores cognitivos, funcionales y nutricionales determinantes, los cuales se evaluaron con medidas estandarizadas, por lo cual los hallazgos coincidieron con los de estudios previos (28,29). Además, se utilizó la información disponible en la práctica clínica habitual (30) mediante la revisión de las historias clínicas y se definieron claramente los criterios de inclusión y exclusión, lo que reduce el riesgo de sesgos estadísticos. También, se contemplaron factores de confusión relevantes según la revisión de estudios previos (3,22,28) y se hizo un ajuste multivariado para determinar los factores asociados. Hubo algunas limitaciones, no obstante, pues no fue posible caracterizar el tipo de complicaciones hospitalarias que se presentaron y solo se incluyeron pacientes con la enfermedad índice, mas no los sometidos a intervenciones quirúrgicas. Tales limitaciones son frecuentes en los estudios de pacientes mayores hospitalizados por condiciones agudas y podrían explicar el hecho de que las tasas de inclusión fueran más bajas que en otros estudios.

Los hallazgos del presente estudio tienen implicaciones importantes para la atención hospitalaria de pacientes adultos mayores, ya que se encontró que es relevante intervenir de manera enfática condiciones como el deterioro funcional y la malnutrición, como factores asociados a la aparición de complicaciones hospitalarias. Además, una evaluación sistemática de las condiciones geriátricas en el momento de la admisión en el hospital debe resultar en un plan de tratamiento adecuado con objetivos realistas.

En conclusión, las complicaciones hospitalarias que se presentan en la población adulta mayor son muy frecuentes y aumentan el riesgo de mortalidad. En los pacientes mayores de 65 años, factores como la dependencia funcional y la malnutrición son comunes y se asocian con la aparición de complicaciones durante las hospitalizaciones. Asimismo, los síndromes geriátricos son frecuentes entre los pacientes que presentan complicaciones. Teniendo en cuenta esto, se deberían hacer nuevos estudios con perspectivas más amplias para determinar otras condiciones asociadas con la aparición de complicaciones hospitalarias, así como hacer intervenciones preventivas.

Agradecimientos

Agradecemos a la Unidad de Geriátrica del Hospital Universitario San Ignacio.

Referencias

1. Warner JL, Zhang P, Liu J, Alterovitz G. Classification of hospital acquired complications using temporal clinical information from a large electronic health record. *J Biomed Inform.* 2016;59:209-17. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2015.12.008>
2. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* 2003;22:235-9. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(02\)00215-7](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(02)00215-7)
3. Lamont CT, Sampson S, Matthias R, Kane R. The outcome of hospitalization for acute illness in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1983;31:282-8. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1983.tb04872.x>

4. Rao A, Suliman A, Vuik S, Aylin P, Darzi A. Outcomes of dementia: Systematic review and meta-analysis of hospital administrative database studies. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;66:198-204. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.06.008>
5. Gutiérrez WA. Situación actual del médico geriatra en Colombia. *Universitas Médica.* 2014;56:163-77.
6. Baztán JJ, Suárez-García FM, López-Arrieta J, Rodríguez-Mañas L. Eficiencia de las unidades geriátricas de agudos: metaanálisis de estudios controlados. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46:186-92. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2011.02.005>
7. Lizarbe-Castro MV, Gamarra-Samaniego P, Parodi García JF. Factores de riesgo asociados a complicaciones intrahospitalarias en adultos mayores del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, 2010. *Horizonte Médico (Lima).* 2015;15:38-48.
8. Bohlouli B, Tonelli M, Jackson T, Hemmelgam B, Klarenbach S. Risk of hospital-acquired complications in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:956-63. <https://doi.org/10.2215/CJN.09450915>
9. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, *et al.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020;395:912-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
10. Szejf C, Farfel J, Curiati J, Couto Junior E, Jacob-Filho W, Azevedo R. Medical adverse events in elderly hospitalized patients: A prospective study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67:1247-52. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(11\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(11)04)
11. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Epidemiol.* 1989;42:703-9. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(89\)90065-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90065-6)
12. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* 1996;54:S59-65. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1996.tb03793.x>
13. Shuhada NA, Aziz A, Mohd NI, Teng F, Abdul MR, Hamid, *et al.* Assessing the nutritional status of hospitalized elderly. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1615-25. <https://doi.org/10.2147/CIA.S140859>
14. Kadambi S, Soto-Pérez-de Celis E, Garg T, Loh KP, Krok-Schoen JL, Battisti NML, *et al.* Social support for older adults with cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *J Geriatr Oncol.* 2020;11:217-24. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.09.005>
15. Velilla NM. Valoración de la carga de enfermedad: multimorbilidad, comorbilidad y enfermedad crónica. En: Abizanda-Soler P, Rodríguez-Mañas Leocadio. *Tratado de medicina geriátrica. Segunda edición.* Madrid: Elsevier; 2020. p. 353-60
16. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17:230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
17. Cristofori G, Montoya IL, José J, Cortés B. Síndromes geriátricos: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos comunes. En: Abizanda-Soler P, Rodríguez-Mañas Leocadio. *Tratado de medicina geriátrica. Segunda edición.* Madrid: Elsevier; 2020. p. 651-7.
18. Li Y, Ren L, Zou J. Risk factors and prevention strategies of nosocomial infection in geriatric patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019:1-5. <https://doi.org/10.1155/2019/6417959>
19. Avci M, Ozgenc O, Coskuner SA, Olut AI. Hospital acquired infections (HAI) in the elderly: Comparison with the younger patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54:247-50. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.03.014>
20. McCusker J, Kakuma R, Abrahamowicz M. Predictors of functional decline in hospitalized elderly patients: A systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57:M569-77. <https://doi.org/10.1093/gerona/57.9.m569>
21. Creditor MC. Hazards of hospitalization of the elderly. *Ann Intern Med.* 1993;118:219-23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-3-199302010-00011>
22. Hoogerduijn JG, Buurman BM, Korevaar JC, Grobbee DE, De Rooij SE, Schuurmans MJ. The prediction of functional decline in older hospitalised patients. *Age Ageing.* 2012;41:381-7. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs015>
23. Vanderwee K, Clays E, Bocquaert I, Gobert M, Folens B, Defloor T. Malnutrition and associated factors in elderly hospital patients: A Belgian cross-sectional, multi-centre study. *Clin Nutr.* 2010;29:469-76. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.12.013>

24. Briggs R, Dyer A, Nabeel S, Collins R, Doherty J, Coughlan T, *et al.* Dementia in the acute hospital: The prevalence and clinical outcomes of acutely unwell patients with dementia. *QJM*. 2017;110:33-7. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw114>
25. Mukadam N, Sampson EL. A systematic review of the prevalence, associations and outcomes of dementia in older general hospital inpatients. *Int Psychogeriatr*. 2011;23:344-55. <https://doi.org/10.1017/S1041610210001717>
26. Mecocci P, von Strauss E, Cherubini A, Ercolani S, Mariani E, Senin U, *et al.* Cognitive impairment is the major risk factor for development of geriatric syndromes during hospitalization: Results from the GIFA study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20:262-9. <https://doi.org/10.1159/000087440>
27. Fogg C, Meredith P, Bridges J, Gould GP, Griffiths P. The relationship between cognitive impairment, mortality and discharge characteristics in a large cohort of older adults with unscheduled admissions to an acute hospital: A retrospective observational study. *Age Ageing*. 2017;46:794-801. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx022>
28. Fogg C, Griffiths P, Meredith P, Bridges J. Hospital outcomes of older people with cognitive impairment: An integrative review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33:1177-97. <https://doi.org/10.1002/gps.4919>
29. Vidán-Astiz MT, Sánchez-García E, Alonso-Armesto M, Montero-Erasquin B, Martínez-de la Casa A, Ortiz FJ, *et al.* Deterioro funcional durante la hospitalización en ancianos. Beneficios del ingreso en el servicio de geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43:133-8. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(08\)71172-7](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(08)71172-7)
30. Rojano-i-Luque X, Sánchez-Ferrin P, Salvà A. Complicaciones de la hospitalización en personas mayores. *Med Clin (Barc)*. 2016;146:550-4. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.015>

Artículo original

Grupos de riesgo citogenético de leucemia mieloide aguda pediátrica a partir del análisis de supervivencia en un hospital de referencia para cáncer en Perú

Yésica Llimpe

Departamento de Ciencias Dinámicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Introducción. La leucemia mieloide aguda es una neoplasia heterogénea caracterizada por la proliferación de células mieloides inmaduras. El análisis citogenético ha revelado la presencia de aberraciones cromosómicas de importancia en el pronóstico del paciente.

Objetivo. Determinar los grupos de riesgo citogenético de pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda a partir de la supervivencia global.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio observacional de corte transversal. Se incluyeron los registros clínicos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda *de novo* admitidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2001 y el 2011 y sometidos a análisis citogenético de médula ósea. Los grupos de riesgo citogenético se establecieron según los criterios del *Medical Research Council*. Las curvas de supervivencia global se elaboraron con el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de Mantel-Cox y una regresión de Cox, utilizando el programa R, versión 3.3.2.

Resultados. Se incluyeron 130 pacientes, 68 varones (52,3 %) y 62 mujeres (47,7 %), mayoritariamente del subtipo M2 (33 %). La edad promedio fue de 7,7 (rango de 0 a 15 años). Se observaron aberraciones cromosómicas en el 60,8 % y la más frecuente fue la traslocación t(8;21). Según el análisis de supervivencia global, se observaron dos grupos de riesgo citogenético: favorable y desfavorable.

Conclusión. Se determinaron dos grupos de riesgo citogenético: alto (o desfavorable) y estándar (o favorable).

Palabras clave: leucemia mieloide aguda; análisis citogenético; cariotipo; pediatría; supervivencia; aberraciones cromosómicas.

Cytogenetic risk groups for childhood acute myeloid leukemia based on survival analysis in a cancer referral hospital from Perú

Introduction: Acute myeloid leukemia is a heterogeneous disorder characterized by immature myeloid cell proliferation. Cytogenetic analysis has revealed the presence of chromosomal aberrations important to patient prognosis.

Objective: To determine cytogenetic risk groups of pediatric patients with acute myeloid leukemia according to overall survival.

Materials and methods: In this cross-sectional observational study, the clinical records of pediatric patients diagnosed with *de novo* acute myeloid leukemia admitted to the *Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas* between 2001 and 2011 with cytogenetic analysis of bone marrow were included. Cytogenetic risk groups were established according to the criteria of the Medical Research Council. Overall survival curves were generated with the Kaplan-Meier method and compared using the Mantel-Cox test and Cox regression with the software R, version 3.3.2.

Results: A total of 130 patients were included, 68 males (52.3%) and 62 females (47.7%), most of them with subtype M2 (33%). The average age was 7.7 years (range: 0-15 years). Chromosomal aberrations were observed in 60.8% of the patients, the most frequent of which was the translocation t(8;21). According to the overall survival analysis, two cytogenetic risk groups were established: favorable and unfavorable.

Conclusion: Two groups of cytogenetic risk were determined: high (or unfavorable) and standard (favorable).

Keywords: Leukemia, myeloid, acute; cytogenetic analysis; karyotype; pediatrics; survival; chromosome aberrations.

Recibido: 25/07/2020

Aceptado: 19/01/2021

Publicado: 20/01/2021

Citación:

Llimpe Y. Grupos de riesgo citogenético de leucemia mieloide aguda pediátrica a partir del análisis de supervivencia en un hospital de referencia para cáncer en Perú. *Biomédica*. 2021;41:302-13. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5747>

Correspondencia:

Yésica Llimpe, Departamento de Ciencias Dinámicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Avenida Miguel Grau 755, Lima, Perú
Teléfono: (511) 619 7000
yllimpem@unmsm.edu.pe

Contribución de los autores:

Financiación:

No hubo financiación de ninguna institución o laboratorio

Conflicto de intereses:

La autora declara no tener conflictos de intereses de ninguna índole.

La denominación *leucemia mieloide aguda* agrupa un conjunto heterogéneo de enfermedades malignas caracterizadas por la proliferación descontrolada de las células progenitoras mieloides de la médula ósea (1,2), la cual se diagnostica con mayor frecuencia en personas entre los 65 y los 74 años (edad promedio, 68) (3). En los niños tiene una incidencia de 7 casos por cada millón de menores de 15 años (4), siendo más alta entre los 0 y los 4 años (5). Esta condición representa del 15 al 25 % de las leucemias agudas de la infancia (1) y ya está superando a la leucemia linfoblástica aguda como la causa principal de mortalidad infantil por leucemia (6).

La clasificación franco-anglo-estadounidense (*French-American-British*, FAB) de la leucemia mieloide aguda se basó en criterios morfológicos y citoquímicos (7) y estableció ocho subtipos (M0 a M7) (2). Posteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una nueva clasificación de las neoplasias mieloides, incorporando las aberraciones cromosómicas recurrentes (8). A partir de dicha clasificación, se han caracterizado traslocaciones cromosómicas como la t(8;21) o la t(15;17), las cuales resultan en la formación de proteínas quiméricas (RUNX1-RUNX1T1 y PML-RARA, respectivamente) que alteran el proceso de la maduración normal de las células precursoras mieloides. Asimismo, se han detectado cambios a nivel molecular implicados en el desarrollo de la leucemia mieloide aguda (2).

En el 70 al 80 % de los casos de leucemia mieloide aguda en niños, se presentan aberraciones cromosómicas (9-11). Las más frecuentes son la t(8;21)(q22;q22) y la inv(16)(p13q22) que, en conjunto, se denominan *Core Binding Factor AML* (CBF-AML), y además, la t(15;17)(q22;q21) y los reordenamientos de la 11q23/MLL (4).

Con base en los hallazgos citogenéticos, se pueden establecer grupos de pronóstico o de riesgo (12). Equipos internacionales de investigación como el *Southwest Oncology Group* (SWOG), el *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) y el *Medical Research Council* (MRC), han propuesto una clasificación citogenética orientada al pronóstico. Es importante señalar que las clasificaciones en grupos de riesgo citogenético se basan en los estudios que incluyeron niños y adultos, en los cuales predominaron los menores de 60 años (13). Las evidencias actuales sugieren que, aunque la leucemia mieloide aguda de los niños y la de los adultos tienen fenotipos comunes, representarían enfermedades genéticas distintas, con reordenamientos o rearrreglos cromosómicos que probablemente constituyen el evento inicial de gran parte del desarrollo de la leucemia infantil (14).

Los datos publicados recientemente por el proyecto *Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments* (TARGET), un esfuerzo colaborativo para caracterizar mutaciones y aspectos relacionados a procesos de transcripción y epigenética de la leucemia mieloide aguda pediátrica, han ampliado significativamente la comprensión de su biología y de la forma en que difiere de la de los adultos (15). A diferencia de la acumulación gradual de cambios genéticos de esta condición en los adultos, en los niños, las traslocaciones cromosómicas son a menudo las responsables del desarrollo de la enfermedad. Por sí misma, ya la leucemia mieloide aguda pediátrica comprende una colección de enfermedades molecularmente diversas con fenotipos similares (6) y parece constituir un subgrupo específico con características clínicas y biológicas propias (16), por lo que es probable que ninguna estrategia de tratamiento único sea efectiva para todos los subtipos de la enfermedad (6).

El reto de la determinación de blancos terapéuticos en la leucemia mieloide aguda ha sido su heterogénea composición genética y molecular, que frecuentemente evoluciona en variantes génicas que impulsan el inicio y la progresión de la enfermedad (15). Aunque ha habido mejoras en su tratamiento, solo alrededor del 60 % de los pacientes logra una supervivencia a largo plazo y hasta el 10 % de los niños con la enfermedad muere por complicaciones directas del tratamiento (6).

En contraste con los avances en la comprensión de los eventos moleculares que ocurren en la leucemia mieloide aguda pediátrica a partir del análisis de la expresión génica (17,18) y de la secuenciación (19), aún no se usan tratamientos específicos, con excepción de los inhibidores de la cinasa de la tirosina activada por FLT3, empleados en el marco de investigaciones (6).

A diferencia de los estudios moleculares, el análisis citogenético tiene la ventaja de ofrecer un panorama completo de todo el genoma nuclear y, aunque otros factores, como los de tipo clínico, juegan un papel importante en el tratamiento, los cambios citogenéticos constituyen el factor de pronóstico más sólido para la evaluación de la remisión completa y la supervivencia global en la leucemia mieloide aguda (2); además, proporcionan un esquema para el tratamiento estratificado según el riesgo (20).

Dicha estrategia debería ser adoptada por todas las instituciones de salud del país a cargo de pacientes con leucemia mieloide aguda e incluirse en sus guías de prácticas clínicas, como lo han hecho el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

No se encontraron estudios en Perú que evaluaran los objetivos del presente estudio, es decir, la supervivencia global y los grupos de riesgo a partir de los hallazgos citogenéticos en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo en el Laboratorio de Genética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en pacientes menores de 15 años de edad con diagnóstico de leucemia mieloide aguda *de novo*, admitidos entre el 2001 y el 2011, a quienes se les había hecho el estudio citogenético de médula ósea en el momento del diagnóstico y en las metafases analizables por citogenética convencional. Los cariotipos se revisaron y describieron según la *International System for Human Cytogenetics Nomenclature*. La supervivencia global se consideró como el tiempo desde el ingreso hasta la muerte de los pacientes y, para evaluarla a 5 años, se utilizó el método de Kaplan-Meier (21,22). Los sujetos perdidos durante el seguimiento se censuraron en la fecha del último contacto registrado.

Los grupos de riesgo citogenético se establecieron siguiendo los criterios del *Medical Research Council* modificados por Harrison, *et al.* (10) (cuadro 1) en un estudio anterior, en el que incluyeron casos con características semejantes a las del presente estudio. Los grupos de riesgo citogenético establecidos por dicho consejo son: “alto” (o desfavorable), “intermedio” y “bajo” (o favorable). Las curvas de supervivencia se compararon mediante la prueba de Mantel-Cox (*log-rank test*). Según estos hallazgos, se determinaron grupos de riesgo citogenético y se analizaron mediante una regresión de Cox utilizando el programa R, versión 3.3.2.

Cuadro 1. Clasificación del riesgo citogenético según el *Medical Research Council*

Grupo de riesgo citogenético	Hallazgo
Riesgo bajo	inv(16)(p13q22)/t(16;16)/del(16q), t(15;17)(q24;q21), t(8;21)(q22;q22) con aberraciones secundarias o sin ellas
Riesgo intermedio	Aberraciones no clasificadas como de riesgo alto o bajo
Riesgo alto	Aberraciones del 3q [excluyendo t(3;5)(q21~25;q31~35)], inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26), add(5q), del(5q), -5, add(7q)/del(7q), -7, t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11~13;q23), t(11q23) [con exclusión de t(9;11)(p21~22;q23) y t(11;19)(q23;p13)], t(9;22)(q34;q11), -17/aberraciones de 17p, cariotipo complejo (≥ 4 aberraciones no relacionadas)

Consideraciones éticas

En ningún momento hubo intervención en los pacientes. Los datos del análisis citogenético se obtuvieron del registro en las historias clínicas, por lo que no se requirió del consentimiento informado de los pacientes. El proyecto fue revisado y aprobado por el Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, código 14-89.

Resultados

Distribución por subtipo, edad y sexo

En el periodo de 10 años –de 2001 a 2011–, se encontraron 328 registros de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, de los cuales 130 cumplían con los criterios de inclusión. Los casos excluidos presentaban datos incompletos en la historia clínica, no tenían estudio citogenético o la morfología cromosómica no era la adecuada para el estudio citogenético.

La distribución por sexo fue de 1,1 a 1 (masculino, n=68; femenino, n=62). La edad promedio de los pacientes fue de 7,7 años (rango de 0 a 15), y se observaron dos picos de distribución de casos: entre 1 y 2 años (n=22), y entre 9 y 10 años (n=24). Según la clasificación FAB, los pacientes con leucemia mieloide aguda eran mayoritariamente del subtipo M2 (n=43, 33 %), seguidos, en orden, por el M3 (n=8), el M4 (n=5), el M0 (n=3), el M1 (n=3), el M5 (n=3), el M6 (n=3) y el M7 (n=1) (33 %), en tanto que 61 casos no se clasificaron en ningún subtipo específico.

Aberraciones cromosómicas

Las metafases se analizaron mediante la técnica de citogenética convencional (bandas G). El 60,8 % de los casos incluidos (n=79) presentaba alguna aberración cromosómica numérica o estructural adquirida. Se observó la trisomía 21 (aberración cromosómica constitucional) en cinco pacientes con síndrome Down con edades entre 1 y 9 años, tres de ellos con aberraciones cromosómicas adicionales.

La aberración cromosómica adquirida más frecuente fue la traslocación t(8;21)(q22;q22), observada en el 35,4 % de los casos analizados (46/130) y en el 58,2 % de los casos con aberraciones cromosómicas (46/79). Se encontró también pérdida del cromosoma sexual (-X o -Y) en 23 casos (17,7 %), mayoritariamente en aquellos con la traslocación t(8;21).

Las aberraciones que siguieron en frecuencia fueron la t(15;17)(q24;q21) (3,1 %), la t(9;11)(p22;q23) (1,5 %), la inv(16)(q22) (0,8%), la t(6;8)(q25;q22) (0,8 %), la t(6;9)(p23;q34) (0,8 %) y la t(9;22)(q34;q11) (0,8 %). Otras aberraciones cromosómicas incluyeron monosomías, trisomías, deleciones, adiciones, cromosomas marcadores y en anillo (cuadro 2).

Comparación de las curvas de supervivencia entre los grupos de riesgo citogenético

El riesgo no se incrementó al presentarse alguna aberración cromosómica, en comparación con los casos con cariotipo normal ($p=0,375$). Al clasificar los hallazgos citogenéticos según los criterios del *Medical Research Council* modificados por Harrison, *et al.* (10), se trazaron tres curvas de supervivencia (figura 1a) que, según la prueba de Mantel-Cox, no mostrarían diferencia significativa ($p=0,0562$) (cuadro 3). A partir de las curvas de supervivencia obtenidas, se propuso la siguiente clasificación de grupos de riesgo citogenético: “estándar” y “alto” (figura 1b), que corresponden a riesgo favorable y desfavorable, respectivamente. La prueba de Mantel-Cox indicó que sí hubo diferencia significativa entre los grupos de riesgo “estándar” y “alto” ($p=0,0171$) (cuadro 3).

El mismo análisis se realizó entre los grupos con $t(8;21)$ y con cariotipo normal ($p=0,694$) (figura 2a), así como entre los grupos con $t(8;21)$ como anomalía única y con la misma anomalía más aberraciones cromosómicas adicionales ($p=0,995$) (figura 2b) (cuadro 4).

Mediante un análisis univariado por regresión de Cox para el factor de grupo de riesgo citogenético según la propuesta, se obtuvo un cociente de riesgo (*hazard ratio*, HR) de 0,1698 (con el grupo “estándar” como referencia), con un valor de $p=0,00113$ (cuadro 5).

Cuadro 2. Aberraciones cromosómicas más frecuentes

Subtipo de leucemia mieloide aguda	Descripción	Aberraciones cromosómicas más frecuentes*
M0	Leucemia mieloide aguda con maduración mínima	-
M1	Leucemia mieloide aguda sin maduración	-
M2	Leucemia mieloide aguda con maduración	$t(8;21)(q22;q22)$, $del(7q)$, $-X$, $-Y$, $+4$, $+8$, $+mar$
M3	Leucemia promielocítica aguda	$t(15;17)(q24;q21)$
M4	Leucemia mielomonocítica aguda	-
M5	Leucemia monocítica aguda	-
M6	Leucemia eritroide aguda	-
M7	Leucemia megacarioblástica aguda	-

* Consideradas a partir de dos casos

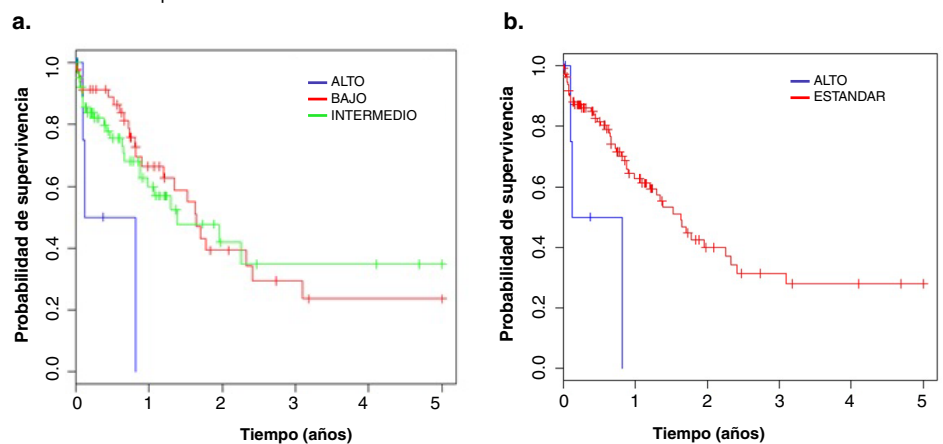


Figura 1. Curvas de supervivencia global de los grupos de riesgo citogenético: “alto”, “bajo” e “intermedio” según el *Medical Research Council* modificado por Harrison, *et al.*, (a) y “alto” y “estándar” (clasificación según la propuesta) (b), a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda admitidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2001-2011

Cuadro 3. Prueba de Mantel-Cox para grupos de riesgo citogenético según el *Medical Research Council* modificado por Harrison, et al., y según la presente propuesta

Grupos de riesgo citogenético			
MRC modificado		Propuesta	
Bajo	n=47	Estándar	n=113
Intermedio	n=66	Alto	n=6
Alto	n=6		
p=0,0562		p=0,0171	

MRC: *Medical Research Council*

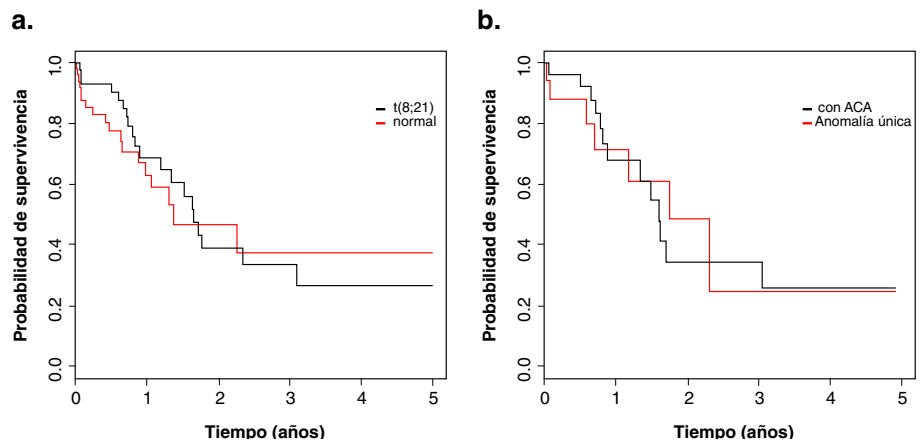


Figura 2. Curvas de supervivencia global de los grupos con la traslocación t(8;21) y con cariotipo normal (a) y de los grupos con traslocación t(8;21) como anomalía única más aberraciones cromosómicas adicionales (b); a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda admitidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2001-2011

Cuadro 4. Prueba de Mantel-Cox para grupos con traslocación t(8;21), con aberraciones cromosómicas adicionales y con cariotipo normal

Grupos de riesgo citogenético			
t(8;21)	n=46	t(8;21) como anomalía única	n=18
Cariotipo normal	n=51	t(8;21) con aberraciones cromosómicas adicionales	n=28
p = 0,694		p = 0,995	

Cuadro 5. Análisis univariado mediante regresión de Cox para el factor grupo de riesgo citogenético

	Hazard ratio		IC95%		p
	Exp(coef)	Exp(-coef)	Inferior	Superior	
Grupo de riesgo (estándar)	0,1698	5,888	0,05839	0,4939	0,00113

Discusión

Los estudios genéticos sobre leucemia mieloide aguda generalmente incluyen un número limitado de pacientes pediátricos (11,23,24). La mayoría de los estudios sólidos sobre la enfermedad en niños son de tipo multicéntrico (5,6,25,26), en tanto que el presente estudio incluyó pacientes registrados en una sola institución de referencia especializada en cáncer a nivel nacional en Perú.

Distribución por subtipo, edad y sexo

Según la clasificación FAB, el subtipo más frecuente fue el M2, observado igualmente en Brasil (27) y en los Estados Unidos (28,29), pero

no así en Líbano y en Italia, donde la mayoría fueron del subtipo M3 y M5, respectivamente (30,31). En los reportes que incluyen todos los grupos etarios, los subtipos mayoritarios fueron el M2, en los Estados Unidos, Pakistán y Alemania (32-34); el M3 en Sudán y Brasil (35,36); el M4 en Pakistán (37), y el M5 y el M0 en Turquía (1). Esto evidencia las diferencias geográficas en la distribución de los subtipos predominantes, posiblemente debidas a factores étnicos y ambientales (35). Lo mismo ocurrió con las distribuciones por edad y sexo.

Aberraciones cromosómicas

Los datos sobre la distribución de los cambios cromosómicos en la leucemia mieloide aguda pediátrica son escasos y provienen fundamentalmente de lo observado en pacientes adultos (10). El presente estudio evidenció que el 60,8 % de los pacientes menores de 15 años con la enfermedad presentaba aberraciones cromosómicas; en otros reportes se han encontrado porcentajes mayores en niños y adolescentes, entre el 67 y el 80 % (10,30,38).

Esta discrepancia podría deberse a los diversos grados de experiencia de los analistas, así como al tamaño de las aberraciones cromosómicas, ya que algunas pueden ser sutiles, como la *inv(16)(p13q22)*, la *t(15;17)(q24;q21)* y la *t(11;19)(q23;p13.1)* (39). Asimismo, la detección mejora con la utilización conjunta de la citogenética convencional y otras técnicas como la hibridación *in situ* con fluorescencia (*Fluorescent in situ Hybridization*, FISH) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se recomienda que la tamización inicial para la detección de aberraciones cromosómicas asociadas con cáncer se haga con la citogenética convencional para, después, emplear un procedimiento de FISH apropiado (40). Por otro lado, el uso de la RT-PCR complementa el análisis por FISH en la detección de múltiples genes de fusión asociados con la leucemia mieloide aguda (41).

La *t(8;21)(q22;q22)* fue la aberración cromosómica adquirida más frecuente, con el 35,4 % de los casos analizados. Se han reportado porcentajes menores (42,43) y similares en otros estudios (44), lo que refleja la heterogeneidad geográfica de las aberraciones cromosómicas en las neoplasias (45). En el 45,7 % de los casos con *t(8;21)(21/46)*, había también pérdida del cromosoma sexual, la mayoría en pacientes de sexo masculino (15/21), semejante a lo observado en pacientes adultos (46,47).

Otras aberraciones cromosómicas con pronóstico favorable, como la *t(15;17)(q24;q21)*, solo se observaron en cuatro casos, la *inv(16)(p13q22)* en un caso, y la *t(9;22)(q34;q11)* y la *t(6;9)(p23;q34)* en un caso cada una, ambas con pronóstico no favorable.

Análisis y comparación de las curvas de supervivencia

El análisis citogenético se considera uno de los factores pronósticos más valiosos en la leucemia mieloide aguda pediátrica (48). En este sentido, en este estudio se buscó determinar los grupos de riesgo a partir de los hallazgos citogenéticos, considerando la supervivencia global a los cinco años. Las aberraciones cromosómicas encontradas se agruparon según los criterios del *Medical Research Council* modificados por Harrison, *et al.* (10), los cuales excluyen los casos de leucemia promielocítica y a los pacientes con síndrome Down; en estos últimos, la trisomía 21 constitucional ha demostrado tener un impacto en el resultado del tratamiento de la leucemia mieloide aguda (49). Los criterios de dicho consejo están entre los más estandarizados para

la clasificación de pacientes en grupos de riesgo citogenético (50) y fueron empleados por Harrison, *et al.* (10), en uno de los estudios con mayor número de pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda.

En el presente estudio, al comparar las curvas de supervivencia global de los pacientes con alteración cromosómica adquirida y aquellos con cariotipo normal, se determinó que la sola presencia de una aberración cromosómica no incrementaba el riesgo en ellos. Al comparar las curvas de los grupos de riesgo citogenético según el *Medical Research Council* modificado por Harrison, *et al.* (10), tampoco se encontraron diferencias significativas; la gráfica reflejó, más bien, una acentuada diferencia en la curva correspondiente al grupo de “riesgo alto” frente a las otras dos curvas (figura 1a).

A partir de esos hallazgos, se establecieron dos grupos de riesgo citogenético: de “riesgo alto” y de “riesgo estándar”, en tanto que los grupos “intermedio” y “bajo” conformaron un único grupo dado que sus curvas de supervivencia presentaron una superposición muy cercana.

Una comprobación de esta propuesta resulta de la comparación de las curvas de supervivencia de los grupos de riesgo conformados por pacientes con cariotipo normal frente a aquellos con la t(8;21). Según los criterios de Harrison, *et al.* (10), el cariotipo normal se asigna al grupo de “riesgo intermedio” y, la t(8;21), al grupo de “riesgo bajo”. Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa al analizar las curvas de supervivencia de los pacientes con cariotipo normal frente a las de quienes presentaron la t(8;21); por lo tanto, los pacientes con la t(8;21) tendrían un pronóstico semejante a aquellos con cariotipo normal y podrían incluirse en el mismo grupo de riesgo citogenético.

El valor pronóstico de la t(8;21) fue independiente de la presencia de aberraciones cromosómicas adicionales en la misma clona, ya que al comparar las curvas de supervivencia de pacientes con la t(8;21) como anomalía única y aquellos con la t(8;21) más aberraciones adicionales, no se encontró una diferencia significativa. Se concluyó, por lo tanto, que el cariotipo normal y la t(8;21), acompañada o no de otras aberraciones, tenían el mismo valor pronóstico.

Cuando se elaboraron las curvas de supervivencia con los dos grupos de riesgo citogenético propuestos, la prueba de Mantel-Cox evidenció una diferencia significativa entre ambos, en tanto que, en el análisis univariado con la regresión de Cox, se registró un cociente de riesgo de 0,1698, es decir, hubo una diferencia en la supervivencia global entre el grupo de “riesgo alto” y el de “riesgo estándar”.

Todos los pacientes del grupo de “riesgo alto” tenían 2 años de edad y presentaban la t(6;9)(p23;q34), la t(9;22)(q34;q11), la del(12)(p11.2), la del(5q), la -7, -10, la t(8;12)(q22;q24), la del(10)(q13.2) y cromosomas marcadores. Las cinco primeras están dentro del grupo de “riesgo alto” según Harrison, *et al.* (10), y se han relacionado con el mal pronóstico en varios estudios (51-55). En cuanto a las aberraciones cromosómicas recurrentes raras, hay poco consenso sobre el pronóstico, además de que su incidencia es menor de 2 % y podrían dar cuenta del 10 %, aproximadamente, de las leucemias mieloides agudas consideradas como de pronóstico intermedio o adverso (56). Así, la t(8;12)(q22;q24), clasificada en el grupo de “riesgo alto” es rara, lo mismo que la t(6;8)(q25;q22), la del(11)(q14) y la t(6;13)(q23;q22), cuyo valor pronóstico no se ha podido determinar debido al número reducido de casos.

Otra limitación fue el no disponer de la herramienta citogenética molecular, que hubiera permitido el análisis de aquellos casos con metafases de pobre morfología cromosómica, ya se logra la identificación de genes de fusión, incluso en células en interfase. Tampoco se disponía del análisis genético molecular, el cual no se hizo en el momento de la admisión de los pacientes porque su establecimiento como prueba de rutina fue posterior.

Los estudios recientes sobre la supervivencia de los pacientes con neoplasias hematológicas incluyen datos de tipo molecular, entre ellos, la identificación de genes de fusión formados a partir de aberraciones cromosómicas recurrentes, además de marcadores moleculares que incorporan mutaciones en los genes *FLT3*, *NPM1*, *WT1*, *PTPN11* y *CEPBA* (44), y que constituyen variables de análisis en la leucemia mieloide aguda pediátrica.

Otra variable por considerar es el tipo de tratamiento, pues una aberración que confiere un pronóstico adverso, tratada con un determinado esquema terapéutico, podría cambiar cuando se usa uno distinto (39). En efecto, la optimización de la estrategia de inducción y posterior a la remisión, una mejor terapia de soporte, el amplio uso del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en pacientes de alto riesgo y la contribución de la estratificación en grupos de terapia dirigida, han aumentado la supervivencia de los pacientes pediátricos con la enfermedad (57). En el presente estudio, los pacientes recibieron tratamiento según la guía de práctica clínica de leucemia mieloide aguda del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (estudio clínico o combinación de citarabina y antraciclínicos o antracenedionas).

Se concluyó que había dos grupos de riesgo citogenético en los pacientes pediátricos analizados: un grupo con reacción favorable al tratamiento (“riesgo estándar”) y otro con reacción desfavorable (“riesgo alto”), hallazgo que simplificaría el manejo clínico de los pacientes. El análisis citogenético convencional, entonces, debe aplicarse como prueba inicial y complementarse con el análisis citogenético molecular o genético molecular. Si bien la proporción de casos de leucemia mieloide aguda es mayor en adultos que en niños, su manejo en ellos se ha basado en los datos obtenidos de pacientes adultos (58), por lo que deben orientarse esfuerzos hacia este grupo de pacientes cuyo perfil es distinto.

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Referencias

1. K m r M, Erbey F, Bayram I, Tanyeli A. Incidence and prognostic importance of molecular genetic defects in children with acute myeloblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11:1393-5.
2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J*. 2016;6:e441. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML). USA; 2020. Fecha de consulta: 8 de abril de 2020. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml.html>
4. Creutzig U, Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, *et al*. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012;120:3187-3205. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-362608>
5. Chen X, Pan J, Wang S, Hong S, Hong S, He S. The epidemiological trend of acute myeloid leukemia in childhood: A population-based analysis. *J Cancer*. 2019;10:4824-35. <https://doi.org/10.7150/jca.32326>

6. Bolouri H, Farrar JE, Triche T Jr, Ries RE, Lim EL, Alonzon TA, *et al.* The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med.* 2018;24:103-12. <https://doi.org/10.1038/nm.4439>
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, *et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33:451-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>
8. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100:2292-302. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1199>
9. Forestier E, Heim S, Blennow E, Borgström G, Holmgren G, Heinonen K, *et al.* Cytogenetic abnormalities in childhood acute myeloid leukaemia: A Nordic series comprising all children enrolled in the NOPHO-93-AML trial between 1993 and 2001. *Br J Haematol.* 2003;121:566-77. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04349.x>
10. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, Hann I, Webb DKH, *et al.* Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol.* 2010;28:2674-81. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.24.8997>
11. Nunes A, Paes C, Murao M, Viana MB, De Oliveira BM. Cytogenetic abnormalities, WHO classification, and evolution of children and adolescents with acute myeloid leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41:236-43. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.09.007>
12. Braoudaki M, Tzortzidou-Stathopoulou F. Clinical cytogenetics in pediatric acute leukemia: An update. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk Clinical.* 2012;12:230-37. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.04.004>
13. Lazarević V. Cytogenetics abnormalities in acute myeloid leukemia in Sweden. A population based study. Doctoral Dissertation. Lund: Lund University; 2015.
14. Milan T, Canaj HV, Villeneuve C, Ghosh A, Barabé F, Cellot S, *et al.* Pediatric leukemia: Moving toward more accurate models. *Exp Hematol.* 2019;74:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2019.05.003>
15. Chen J, Glasser CL. New and emerging targeted therapies for pediatric acute myeloid leukemia (AML). *Children (Basel)* 2020;10:12. <https://doi.org/10.3390/children7020012>
16. Masetti R, Vendemini F, Zama D, Biagi C, Pession A, Locatelli F. Acute myeloid leukemia in infants: Biology and treatment. *Front Pediatr.* 2015;3:37. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00037>
17. Ross ME, Mahfouz R, Onciu M, Liu HC, Zhou X, Song G, *et al.* Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2004;104:3679-87. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1154>
18. Oorschot D-v, Kuipers JE, Arentsen-Peters S, Schotte D, de Haas V, Trka J, *et al.* Differentially expressed miRNAs in cytogenetic and molecular subtypes of pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:715-21. <https://doi.org/10.1002/pbc.23279>
19. Meshinchi S, Ries RE, Trevino LR, Hampton OA, Alonzo T, Farrar JE, *et al.* Identification of novel somatic mutations, regions of recurrent loss of heterozygosity (LOH) and significant clonal evolution from diagnosis to relapse in childhood AML determined by exome capture sequencing – an NCI/COG Target AML Study. *Blood.* 2012;120:123. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.123.123>
20. Dawod M, Hanbali A. Prognosis and survival in acute myelogenous leukemia, myeloid leukemia - Clinical diagnosis and treatment. London: IntechOpen; 2012. Peer-reviewed chapter. <https://doi.org/10.5772/27092>
21. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81. <https://doi.org/10.2307/2281868>
22. Stevenson M. Introduction to survival analysis. Palmerston North. 2007. Fecha de consulta: 16 de mayo de 2015. Disponible en: http://www.biecek.pl/statystykaMedyczna/Stevenson_survival_analysis_195.721.pdf
23. Ahmed ZA, Shaiakh MS, Moatter T, Nasir A. Karyotype complexity and characterization of childhood acute myeloid leukemia (AML) in Pakistan. *Ann Oncol.* 2018;29(S9):ix88. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy437>
24. Davis KL, Marina N, Arber DA, Ma L, Cherry A, Dahl GV, *et al.* Pediatric acute myeloid leukemia as classified using 2008 WHO criteria: A single-center experience. *Am J Clin Pathol.* 2013;139:818-25. <https://doi.org/10.1309/AJCP59WKRZVNHETN>

25. Balgobind BV, van den Heuvel-Eibrink MM, De Menezes RX, Reinhardt D, Hollink IHIM, Arentsen-Peters STJCM, *et al.* Evaluation of gene expression signatures predictive of cytogenetic and molecular subtypes of pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011;96:221-30. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.029660>
26. Blais S, Boutroux H, Pasquet M, Leblanc T, Fenneteau O, Gandemer V, *et al.* Is acute myeloblastic leukemia in children under 2 years of age a specific entity? A report from the FRENCH ELAM02 Study Group. *HemaSphere*. 2019;3:6. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000316>
27. Junior LCB, Levy IE, Frances LTVM, Wanderley AV, Carneiro RM, Bentes AQ. Frequency of acute myeloid leukemia in children attended in Belém, Pará from August 2005 to May 2009. *J Bras Patol Med*. 2015;51:72-6. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150013>
28. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui C-H, Ribeiro RC. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007;109:157-63. <https://doi.org/10.1002/cncr.22385>
29. Wells RJ, Arthur DC, Srivastava A, Heerema NA, Le Beau M, Alonzo TA, *et al.* Prognostic variables in newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 213. *Leukemia*. 2002;16:601-7. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402390>
30. Farah RA, Horkos JG, Bustros YD, Farhat HZ, Ablu O. A multicenter experience from Lebanon in childhood and adolescent acute myeloid leukemia: High rate of early death in childhood acute promyelocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7:e2015012. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2015.012>
31. Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti MC, Casale F, Fagioli F, *et al.* Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122:170-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-491621>
32. Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *Am J Clin Pathol*. 2003;119:672-80. <https://doi.org/10.1309/EM7K-CQR4-GLMH-RCX4>
33. Aziz F, Qureshi IZ. Clinical and cytogenetics analysis in Pakistani leukemia patients. *Pak J Zool*. 2008;40:147-57.
34. Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Benner A, Döhner K, *et al.* Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: Results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood*. 2006;108:3280-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-014324>
35. Omer SH, Kordofani AA, Osman IM, Musa OH, Altayb HN, Elamin BK. Prevalence of the different FAB sub type of acute myeloid leukemia related to hematological parameters in Sudanese. *J Hematol Blood Disord*. 2017;3:1-5. <https://doi.org/10.15744/2455-7641.3.102>
36. Lunardon S, dos Santos E, Coriolano M, Ramos N. Acute myeloid leukemia: Survival analysis of patients at a university hospital of Paraná. *Rev Bras Hematol hemoter*. 2015;37(1):21-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.11.008>
37. Harani MS, Adil SN, Shaikh MU, Kakepoto GN, Khurshid M. Frequency of fab FAB subtypes in acute myeloid leukemia patients at Aga Khan University Hospital Karachi. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005;17:26-9.
38. Kalwinsky DK, Raimondi SC, Schell MJ, Mirro J Jr, Santana VM, Behm F, *et al.* Prognostic importance of cytogenetic subgroups in *de novo* pediatric acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1990;8:75-83. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.1.75>
39. Mrózek K, Heinonen K, Bloomfield CD. Prognostic value of cytogenetic findings in adults with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2000;72:261-71.
40. Teixeira M. Combined classical and molecular cytogenetic analysis of cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38:1580-84. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)00117-x](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00117-x)
41. Dolz S, Barragán E, Fuster Ó, Llop M, Cervera J, Such E, *et al.* Novel real-time polymerase chain reaction assay for simultaneous detection of recurrent fusion genes in acute myeloid leukemia. *J Mol Diagn*. 2013;15:678-86. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2013.04.003>
42. Rubnitz JE, Raimondi SC, Halbert AR, Tong X, Srivastava DK, Razzouk BI, *et al.* Characteristics and outcome of t(8;21)-positive childhood acute myeloid leukemia: A single institution's experience. *Leukemia*. 2002;16:2072-7. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402633>

43. Zidanloo SG, Colaga AH. Geographic heterogeneity of the AML1-ETO fusion gene in Iranian patients with acute myeloid leukemia. *Rep Biochem Mol Biol.* 2014;3:7-13.
44. Hu S, Gao L, Wang Y, He H, Lu J, Xiao P, *et al.* Analysis of prognostic factors in Chinese pediatric acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016;128:5258. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.5258.5258>
45. Johansson B, Mertens F, Mitelman F. Geographic heterogeneity of neoplasia-associated chromosome aberrations. *Genes Chromosom Cancer.* 1991;3:1-7. <https://doi.org/10.1002/gcc.2870030102>
46. Kuchenbauer F, Schnittger S, Look T, Gilliland G, Tenen D, Haferlach T, *et al.* Identification of additional cytogenetic and molecular genetic abnormalities in acute myeloid leukaemia with t(8;21)/AML1-ETO. *J Haematol.* 2006;134:616-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06229.x>
47. Dong P, Wang Z, Meng F, Luo L, Wei J, Sun H, *et al.* Clinical characteristics of t(8;21) acute myeloid leukemia with AML1/ETO fusion in a single center in China. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11:9312-22.
48. Manola KN. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2009;83:391-405. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01308.x>
49. Meshinchi S, Arceci RJ. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncologist.* 2007;12:341-55. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-3-341>
50. Martín ML, López M, de la Serna J, Ayala R, García L, Barreiro E. Grupos de riesgo citogenético en la leucemia mieloide aguda: comparación de los modelos adoptados por los grupos MRC (Medical Research Council, Reino Unido) y SWOG (South West Oncology Group de EE.UU.). *Med Clin (Barc).* 2003;121:121-5. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73878-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73878-0)
51. Hirsch B, Alonzo TA, Gerbing RB, Kahwash S, Heerema-McKenney A, Aplenc R, *et al.* Abnormalities Of 12p are associated with high-risk acute myeloid leukemia: A Children's Oncology Group Report. *Blood.* 2013;122:612. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.612.612>
52. Soekarman D, von Lindern M, Daenen S, de Jong B, Fonatsch C, Heinze B, *et al.* The translocation (6;9)(p23;q34) shows consistent rearrangement of two genes and defines a myeloproliferative disorder with specific clinical features. *Blood.* 1992;79:2990-7. <https://doi.org/10.1182/blood.V79.11.2990.bloodjournal79112990>
53. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Hirsch B, Heerema NA, Ravindranath Y, *et al.* Outcome of pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML) and -5/5q- abnormalities from five pediatric AML treatment protocols: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:2073-8. <https://doi.org/10.1002/psc.24573>
54. Hasle H, Alonzo TA, Auvrignon A, Behar C, Chang M, Creutzig U, *et al.* Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid leukemia: An international retrospective study. *Blood.* 2007;109:4641-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-051342>
55. Soupir CP, Vergilio J-A, Cin PD, Muzikansky A, Kantarjian H, Jones D, *et al.* Philadelphia Chromosome–positive acute myeloid leukemia a rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:642-50. <https://doi.org/10.1309/B4NVER1AJJ84CTUU>
56. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, *et al.* Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: Determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood.* 2010;116:354-65. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-254441>
57. Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti MC, Casale F, Fagioli F, *et al.* Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;122:170-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-491621>
58. Farrar JE, Schuback HL, Ries RE, Wai D, Hampton OA, Trevino LR, *et al.* genomic profiling of pediatric acute myeloid leukemia reveals a changing mutational landscape from disease diagnosis to relapse. *Cancer Res.* 2016;76:2197-205. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1015>

Artículo original

Aspectos biomédicos y epidemiológicos del accidente ofídico en el departamento del Cauca, Colombia, 2009-2018

María José Sevilla-Sánchez¹, Santiago Ayerbe-González², Eliana Bolaños-Bolaños³

¹ Grupo de Investigación en Ecología Evolutiva, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Nariño, Pasto, Colombia

² Grupo de Investigaciones Herpetológicas y Toxinológicas, Centro de Investigaciones Biomédicas - Bioterio, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

³ Secretaría de Salud del Departamento del Cauca, Popayán, Colombia

Introducción. El ofidismo en Colombia es un problema de salud pública, lo cual se hace evidente al examinar los datos epidemiológicos a nivel latinoamericano, pues el país ocupa el tercer lugar en número de accidentes ofídicos después de Brasil y México.

Objetivo. Hacer un análisis retrospectivo de los casos de accidente ofídico ocurridos entre 2009 y 2018 en el departamento de Cauca, según los datos del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) registrados en el Instituto Departamental de Salud del Cauca.

Materiales y métodos. Se recopiló e interpretó la información consignada en las fichas de notificación obligatoria de accidente ofídico en los 10 años de estudio. Se determinaron la incidencia y la frecuencia de accidentes según la distribución geográfica y los agentes causales, y se analizaron las variables socioeconómicas relacionadas.

Resultados. Se registraron 1.653 casos y una baja mortalidad. Los géneros *Bothrops* y *Bothriechis* causaron la mayoría (77,43 %) de los accidentes, seguidos por el género *Micrurus* (2,9 %). La mayoría de las notificaciones procedían del sur del departamento; las personas de sexo masculino y los agricultores fueron los más afectados, con mordeduras en las extremidades superiores principalmente. Las principales manifestaciones del envenenamiento fueron las hemorrágicas, más frecuentes que la necrosis y la infección. Aunque el criterio para utilizar la seroterapia no siempre fue el mejor, las complicaciones iatrogénicas no fueron frecuentes.

Conclusiones. Los municipios de El Tambo y Piamonte, las personas de sexo masculino y las áreas rurales, fueron las variables más afectadas por el ofidismo, principalmente el ofidismo botrópico. Las mayores incidencias se presentaron en la zona sur del Cauca, en las cuencas de los ríos Patía y Caquetá.

Palabras clave: mordeduras de serpientes; enfermedades desatendidas; *Bothrops*; Colombia.

Snakebite biomedical and epidemiological aspects in the department of Cauca, Colombia, 2009-2018

Introduction: Snakebite is a relevant public health problem in Colombia, which is evident in epidemiological data at the Latin American level, where it ranks third place in the number of snakebites, after México and Brazil.

Objective: To perform a retrospective analysis of snakebite accidents in the department of Cauca between 2009 and 2018 based on the data from the Public Health Surveillance System of Colombia reported to the Health Institute of Cauca.

Materials and methods: We compiled and interpreted the information from the compulsory snakebite notification forms for the study's 10 years period. We determined snakebite incidence and frequency according to the geographical distribution and the causal agents, and we analyzed related socioeconomic variables as well.

Results: The records accounted for 1,653 cases and low mortality. *Bothrops* and *Bothriechis* species (77.43%) caused most of the accidents followed by *Micrurus* (2.9%). Most of the notifications came from the south of the department, and males and farmers were the most affected with bites mainly in the upper extremities. During poisoning, hemorrhagic manifestations predominated over necrosis and infections; serotherapy criteria were not always adequately applied, however, iatrogenic complications were not frequent.

Conclusions: El Tambo and Piamonte municipalities, being male, and rural areas were the variables most affected by ophidism, mainly bothropic ophidism. The highest incidences occurred in the southern part of Cauca, in the Patía and Caquetá river basins.

Keywords: Snake bites; neglected diseases; *Bothrops*; Colombia.

Recibido: 14/10/2020

Aceptado: 25/01/2021

Publicado: 26/01/2021

Citación:

Sevilla-Sánchez MJ, Ayerbe-González S, Bolaños-Bolaños E. Aspectos biomédicos y epidemiológicos del accidente ofídico en el departamento del Cauca, Colombia (2009-2018). *Biomédica*. 2021;41:314-37. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5853>

Correspondencia:

María José Sevilla-Sánchez, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Nariño, Calle 18 No 50-02, Ciudadela Universitaria Torobajo, Pasto, Nariño, Colombia
Teléfono: (315) 509 1444
biologist.mjss@gmail.com

Contribución de los autores:

María José Sevilla-Sánchez: depuración y análisis de datos; diseño biomédico y biológico; elaboración de mapas; propuesta de recomendaciones y escritura del manuscrito

Santiago Ayerbe-González: consecución de material fotográfico; diseño clínico, terapéutico y biológico; propuesta de recomendaciones y escritura del manuscrito

Eliana Bolaños-Bolaños: consecución y organización de datos consignados ante el Sivigila para el período estudiado e interpretación de datos

Todos los autores participaron en la interpretación de datos, el análisis epidemiológico y la elaboración de cuadros.

Financiación:

Recursos propios de los autores

Conflicto de intereses:

Ninguno declarado por los autores.

El envenenamiento por mordedura de serpiente es potencialmente mortal. Se estima que a nivel mundial cerca de 5,4 millones de personas al año sufren accidentes ofídicos y, cerca de 2,7 millones de ellas, presentan envenenamiento; se registran entre 81.000 y 138.000 muertes al año, y el triple de casos culmina con amputación o discapacidad permanente (1).

En Colombia, se reporta una incidencia de entre 6,2 y 20 accidentes por mordedura de serpientes por cada 100.000 habitantes, con un índice de mortalidad del 4 al 7,6 %, valores que varían según la densidad poblacional y la riqueza de serpientes de la región (2). El 31,2 % de los casos ocurre en la región occidental, el 23,8 % en la Costa Atlántica, el 18,9 % en la Orinoquia, el 18,2 % en la región centro-oriental y el 7,7 % en la Amazonia (3), cifras que han llevado a que, después de Brasil y México, hoy Colombia sea el tercer país con mayor número de casos en Latinoamérica y, el cuarto, si se considera la estimación del número de casos en Venezuela, sobre todo en sus áreas rurales (2,4). Dada su localización en el neotrópico, esta región se cataloga como la de mayor incidencia de ofidismo (5).

Las condiciones ambientales y geográficas de Colombia favorecen una importante biodiversidad ofídica, con alrededor de 319 especies (6), 17 a 40 % de las cuales se consideran de importancia médica según las regiones del país (5,7). Los datos de los accidentes pueden diferir según la densidad de la población, la abundancia de las especies venenosas y su distribución geográfica. El grado de envenenamiento y la aparición de complicaciones varían según la distancia entre el sitio del evento y los centros asistenciales, la disponibilidad de suero antiofídico, el tiempo transcurrido entre el accidente y la consulta, así como la capacitación del personal médico, entre otros factores.

En Colombia, las familias Viperidae y Elapidae son las de mayor importancia clínica, con 19 y 30 especies, respectivamente (6,8). En orden de importancia, las especies asociadas con el ofidismo pertenecen a los géneros *Bothrops*, *Crotalus*, *Bothriechis*, *Porthidium*, *Lachesis* y *Bothrocophias* (Viperidae), y *Micrurus* (Elapidae) (3,7,9-11). Las familias Colubridae y Dipsadidae (12) también incluyen especies de importancia en salud pública, aunque algunas pertenecientes a los géneros *Clelia*, *Erythrolamprus*, *Leptodeira*, *Helicops*, *Oxybelis*, *Oxyrhopus*, *Philodryas* y *Thamnodynastes* son opistoglifas, pero su veneno es de baja a moderada toxicidad (12). Otras, aunque no son venenosas, ocasionan mordeduras relativamente frecuentes y eventualmente pueden causar infecciones en el sitio de la mordedura; en este grupo cabe mencionar las serpientes aglifas de los géneros *Atractus*, *Chironius*, *Dipsas*, *Imantodes*, *Lampropeltis*, *Sibon* y *Xenodon* (13,14).

A nivel mundial, nacional y regional, los intentos por determinar una tasa real de accidentalidad se ven limitados debido al alarmante subreporte existente, lo que dificulta entender el impacto verdadero de los accidentes ofídicos en las poblaciones, e implica grandes limitaciones y retos para los investigadores (14). En Colombia, el subreporte se ha estimado en 44,5 %, es decir, una cifra de accidentes anuales superior a 8.000. En este sentido, Cauca se ha catalogado como uno de los departamentos con mayor subreporte en el país (75,5 %), lo que equivale a decir que los casos podrían superar los 550 anuales (15).

En la categoría de enfermedades tropicales desatendidas, Cauca se considera un departamento con baja incidencia de mordeduras de serpientes en los boletines epidemiológicos semanales del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) del Instituto Nacional de Salud de los últimos años

(16-18). No obstante, no es posible asegurar que esta enfermedad tropical desatendida de categoría A, catalogada así por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2017 (19), realmente tenga baja incidencia en el departamento. Si bien los casos reportados al Sivigila han aumentado, no todos los accidentes son atendidos en los centros hospitalarios e, incluso cuando así sucede, no siempre son reportados, por lo cual el acumulado anual puede ser mucho mayor.

En el Cauca, se han hecho estudios que permiten vislumbrar que el accidente ofídico era un problema incluso antes de que fuera de notificación obligatoria en el país. En 1977, se hizo el primer estudio sobre el envenenamiento por mordedura de serpientes en Cauca; en él se revisó la herpetología clínica y su clasificación (20). En 1979, se hizo el primer análisis retrospectivo del ofidismo, considerando aspectos clínicos y epidemiológicos, así como las complicaciones. En él se propusieron grados de envenenamientos con base en los 48 casos atendidos en el Hospital Universitario San José de Popayán entre 1972 y 1977 (7). En un estudio retrospectivo del año 2000, se analizó un periodo de cinco años (1993-1997) de accidentes ofídicos, en el cual se evaluaron la epidemiología, la etiología, la clínica y las complicaciones de 66 casos atendidos en el Hospital Universitario San José y, además, el tratamiento médico empleado (21). El último estudio sobre ofidismo en el Cauca cubrió el periodo entre el 2000 y el 2008, y en él se evaluaron el impacto epidemiológico del accidente ofídico, las principales especies de serpientes asociadas y su comportamiento sociodemográfico, así como los aspectos biomédicos de la enfermedad (22).

A partir de los registros de las fichas de notificaciones sobre ofidismo del Instituto Nacional de Salud (INS: 100), de la Dirección Territorial del Departamento del Cauca y de la Secretaría Departamental de Salud, en el presente estudio se describe retrospectivamente el comportamiento de los casos por mordedura de serpiente durante una década (2009-2018) y se hacen recomendaciones para el tratamiento clínico.

Materiales y métodos

Con las modificaciones pertinentes, se siguió la metodología general propuesta por Cuéllar-Gordo, *et al.* (23), Sevilla-Sánchez, *et al.* (14), y el Instituto Nacional de Salud de Colombia, para el análisis epidemiológico retrospectivo de los casos.

Área de estudio

El departamento del Cauca está ubicado al suroeste de Colombia, entre los 0°57' y 3°20' de latitud norte y los 75°45' y 78°11' de longitud oeste. Limita al norte con el departamento del Valle del Cauca, al oriente, con los departamentos de Tolima, Huila y Caquetá, al occidente, con el océano Pacífico, y al sur, con los departamentos de Nariño y Putumayo (24). Tiene una extensión de 29.308 km², es decir, aproximadamente el 2,5 % del territorio colombiano, con una topografía dividida en seis subregiones: norte, centro, Pacífico, oriente, sur y macizo, y una estructura determinada principalmente por la llanura del Pacífico, las cordilleras Occidental y Central, el altiplano de Popayán, el Macizo Colombiano, el valle del Patía y el sector de la cuenca del Amazonas, las cuales incluyen desde zonas frías, como el nevado del Huila (5.631 msnm) y los volcanes de Puracé y Sotará, hasta tierras bajas en la costa del Pacífico (24).

Población y muestra

Se analizaron los casos de accidente ofídico notificados al Sivigila por los 42 municipios del departamento, en el periodo comprendido entre el 2009 y el 2018, y se compararon principalmente con estudios preliminares en el departamento para evaluar la evolución de la enfermedad en el tiempo. Se incluyeron todos los casos ocurridos en el departamento del Cauca que fueron confirmados por la entidad de salud como accidente ofídico, o sea, pacientes con signos y síntomas, o sin ellos, mordidos por una serpiente, identificada o sin identificar. Se excluyeron aquellos casos ocurridos en Cauca y atendidos en otros departamentos, pues no se pudo acceder a la información, así como los que tenían datos duplicados y los casos erróneos en los que figuraba un agente causal cuya distribución y cuadro clínico no correspondían a los de la especie reportada, así como los casos ocurridos en otros departamentos pero atendidos en el Cauca (14,23).

Recolección y análisis de la información

Se hizo un análisis retrospectivo a partir de la recopilación e interpretación de la información básica y complementaria consignada en las fichas de notificación epidemiológica para accidente ofídico (código INS: 100) de la Dirección Territorial del Departamento del Cauca y la Secretaría Departamental de Salud, los boletines semanales e informes parciales y anuales disponibles en la página web del Sivigila (25), y los datos de accidentes ofídicos reportados o atendidos por los autores.

Variables epidemiológicas

Se evaluaron las siguientes variables consignadas en las fichas de notificación según los protocolos de vigilancia en salud pública establecidos por el Instituto Nacional de Salud y el Ministerio de Salud (26,27):

1. *Condiciones sociodemográficas del paciente*: semana epidemiológica en la que ocurrió el accidente, edad y sexo del paciente, municipio de residencia, y zona y cobertura de seguridad social
2. *Notificación del accidente*: clasificación inicial del caso, hospitalización y condición final del paciente
3. *Caracterización del accidente*: actividad en el momento del accidente, localización de la mordedura, género, especie y nombre común de la serpiente, este último, en caso de que el género no haya sido registrado, e identificación adicional según la procedencia y el cuadro clínico observado
4. *Manifestaciones del accidente y sus complicaciones*: signos locales (marcas de dientes o colmillos, edema, eritema, sangrado, equimosis, flictenas, linfangitis); síntomas locales (dolor, parestesias); síntomas sistémicos (cefalea, mareo, malestar general, sangrado por mucosas, vías respiratorias, digestivas, y urogenitales por *Bothrops* spp., *Bothriechis schlegelii*, *Bothrocophias* spp., *Porthidium nasutum*); disartria, dislalia, compromiso de pares craneanos, paresias, parálisis, paro respiratorio, mialgias o pigmenturia por *Crotalus durissus cumanensis*, *Micrurus* spp.; combinación de signos de hematotoxicidad, trombosis localizada y arritmias cardíacas por *Lachesis* spp. y gravedad del accidente (sin envenenamiento, leve, moderado o grave)
5. *Atención del accidente*: uso de suero antiofídico, y tipo y dosis del suero empleado.

Identificación y zoogeografía de los agentes causales

Los agentes causales fueron identificados teniendo en cuenta su procedencia, el examen del ejemplar llevado por el paciente o los familiares, o a partir del registro fotográfico, las manifestaciones clínicas, el reconocimiento del animal en un póster, o el nombre y la descripción dada por el paciente o sus familiares (5). Los signos y síntomas se catalogaron como locales y sistémicos, el grado de envenenamiento se determinó siguiendo las directrices de Ayerbe, *et al.*, en las “Guías para el manejo de las urgencias toxicológicas” del Ministerio de Salud y Protección Social (28), así como las de Cañas, *et al.* (29), y las de Ángel (30).

Para comprender la diversidad y la distribución de la fauna ofídica, se tuvo en cuenta la división del departamento de Cauca en cinco cuencas hidrográficas, a lo que se integró la información registrada en las fichas de notificación obligatoria (INS: 100) con la información de bases de datos como la *Global Biodiversity Information Facility* (GBIF) y el Sistema de Información sobre Biodiversidad de Colombia (SIBColombia), así como los datos publicados por el Museo de Historia Natural de la Universidad del Cauca y el conocimiento de los autores, con el objetivo de trazar una distribución potencial de los géneros y especies de interés clínico a nivel departamental (31-33).

Clínica del accidente

Se establecieron los diferentes síndromes observados según los agentes causales, y el tipo de complicación y manifestación local y sistémica que presentaron los pacientes. Se evaluaron el tipo de atención inicial, la aplicación de primeros auxilios o prácticas no médicas, y la seroterapia utilizada según el grado de envenenamiento, lo que se correlacionó con la zoogeografía de las especies presentes en el departamento del Cauca. Asimismo, se determinó el tipo de accidente con base en la sintomatología y el agente causal del accidente ofídico (28,34). En esta sección, se incluyeron, además, recomendaciones generales para la correcta atención del accidente ofídico con base en la experiencia médica, biológica y epidemiológica.

Elaboración de mapas

Para la construcción de los mapas de georreferenciación de géneros y especies de interés clínico, se revisaron los registros de serpientes consignados en la Colección Herpetológica del Museo de Historia Natural de la Universidad del Cauca (33), los ejemplares mantenidos en el Centro de Investigaciones Biomédicas – Bioterio de la Universidad del Cauca (CIBUC-Bioterio), los datos de las notificaciones recogidas por Santiago Ayerbe, y las bases de datos de la GBIF (32) y del SIBColombia (31). Los mapas se elaboraron con el programa arcGIS™, versión 10.1, utilizando las planchas de Colombia, y del departamento de Cauca y sus municipios disponibles en el Instituto Geográfico Agustín Codazzi (35).

Análisis estadístico

En el análisis estadístico de los datos, se emplearon medidas de tendencia central para las variables cuantitativas, y frecuencias relativas y absolutas y porcentajes para las variables cualitativas en el programa Excel™. La incidencia por año se calculó determinando el cociente entre el número de casos y la población del periodo 2009 a 2018, según las proyecciones demográficas del censo del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) del 2005 para el departamento del Cauca (36).

Consideraciones éticas

Se garantizó la confidencialidad de la información, según lo estipulado en la Ley 1273 del 2009 y la Ley 1266 del mismo año.

Resultados

Tipos de accidentes ofídicos

Se determinaron los siguientes cinco tipos de accidentes ofídicos ocurridos en el departamento del Cauca entre el 2009 y el 2018, los cuales coinciden con los que generalmente se registran a nivel nacional y suramericano. No se encontraron reportes de accidentes boídicos o elapídico-pelámicos (*Hydrophis platurus*). Así:

1. Accidente botrópico (*sensu lato*) (figura 1), asociado con el 77,43 % de los casos y con serpientes de los géneros *Bothriechis*, *Bothrops* y *Porthidium*, y las especies *Bothriechis schlegelii*, *Bothrops asper*, *B. atrox*, *B. ayerbei*, *B. punctatus*, *B. rhombeatus* y *Porthidium nasutum*
2. Accidente colúbrico (figura 2), asociado con el 2,12 % de los casos y con serpientes de las familias Colubridae y Dipsadidae
3. Accidente lachésico, asociado con el 0,60 % de los casos, y con las especies *Lachesis acrochorda* y *L. muta* (figura 3 A y B)
4. Accidente crotálico, asociado con el 0,18 % de los casos y con la víbora cascabel *Crotalus durissus cumanensis* (figura 3 C).
5. Accidente elapídico (micrúrico) (figura 4), asociado con el 2,9 % de los accidentes y principalmente con las especies *Micrurus mipartitus* y *M. dumerilii*.



Fotografías. A, B, C, D, E, G, H, J, K, L y M: Santiago Ayerbe-González; F e I: María José Sevilla-Sánchez (cortesía CIBUC)

Figura 1. Manifestaciones clínicas y especies asociadas con ofidismo botrópico. **A.** Ofidismo grave por *Bothriechis schlegelii*. Mordedura en la cara. **B.** Ofidismo grave por *Bothrops rhombeatus*. **C.** Ofidismo grave por *Bothrops asper*. **D.** Gangrena por *Bothrops asper* (Cortesía del Hospital Universitario San José, Popayán). **E.** *Bothrops asper*. Terciopelo, equis negra. Localidad: corregimiento Huisitó, municipio El Tambo (cuenca del Pacífico), Cauca (Colombia). **F.** *Bothrops asper*. Localidad: municipio El Tambo (cuenca del Pacífico), Cauca (Colombia). **G.** *Bothrops atrox*. Cuatro narices, equis. Localidad: Piamonte, Cauca (Colombia). **H.** *Bothrops ayerbei*. Localidad: vereda Pomorroso, corregimiento San Joaquín, municipio El Tambo (cuenca del río Patía), Cauca (Colombia). **I.** *Bothrops ayerbei*. Localidad: municipio El Tambo (cuenca del río Patía), Cauca (Colombia). **J.** *Porthidium nasutum*. Hilván o patoquilla. Localidad: quebrada Guanguí, Timbiquí, Cauca (Colombia). **K.** *Bothrops rhombeatus*. Equis gata. Localidad: Cajibío, Cauca (Colombia). **L.** *Bothrops punctatus*. Equis rabo de chucha. Localidad: vereda Playa Rica, municipio El Tambo, Cauca (Colombia). **M.** *Bothriechis schlegelii*. Cabeza de candado, yaruma. Localidad: Cajibío, Cauca (Colombia).



Fotografías. A: Juan Camilo Viveros B; C, D, F y H: Santiago Ayerbe-González; E: María José Sevilla-Sánchez; G: Fernando Ayerbe-Quiñones (Cortesía CIBUC); I: Edwin Royer Coral

Figura 2. Manifestaciones clínicas y especies asociadas con ofidismo colúbrico. **A.** Ofidismo causado por *Spilotes pullatus* en Popayán **B.** Ofidismo causado por *Leptophis ahaetulla* (cortesía CEVAP/UNESP, Brasil). **C.** Ofidismo causado por *Leptophis ahaetulla*. **D.** *Chironius exoletus*. Guache, jueteadora. Localidad: vereda Pambío, municipio Timbío, Cauca (Colombia). **E.** *Spilotes pullatus*. Localidad: municipio Popayán, Cauca (Colombia) **F.** *Sibon nebulatus* popayanensis. Babosera, caracolera. Localidad: Popayán, Cauca (Colombia) **G.** *Lampropeltis micropholis*. Falsa coral. Localidad: Popayán, Cauca (Colombia) **H.** *Erythrolamprus bizona*. Falsa coral, mataganado. Localidad: Popayán, Cauca (Colombia). **I.** *Erythrolamprus pseudocorallus*. Falsa coral. Localidad: Inzá, Cauca (Colombia).



Fotografía: Santiago Ayerbe-González (cortesía de CIBUC)

Figura 3. Especies asociadas con ofidismo lachésico y crotálico. **A.** *Lachesis acrochorda*. Verrugosa, guascama. Localidad: vereda Pocitos, corregimiento Huisitó, El Tambo, Cauca (Colombia). **B.** *Lachesis muta*. Rieca, martiguaja. Localidad: vereda Verdeyaco, corregimiento Santa Martha, municipio Santa Rosa, Cauca (Colombia). **C.** *Crotalus durissus cumanensis*. Cascabel. Localidad: municipio Garzón, departamento Huila (Colombia).



Fotografías. A: Carlos Alberto Ordóñez-Delgado (cortesía de Clínica Valle del Lili, Santiago de Cali); B y E: Santiago Ayerbe-González; C: Fernando Ayerbe-Quiñones; D: Juan Manuel Renjifo- Rey; F: Jaime Ramírez

Figura 4. Manifestaciones clínicas y especies asociadas con ofidismo elapídico. **A.** Ofidismo causado por *Micrurus mipartitus decussatus*. **B.** *Micrurus mipartitus decussatus*. Rabo de ají andina. Localidad: Cajibío, Cauca (Colombia). **C.** *Micrurus mipartitus popayanensis*. Rabo de ají payanesa. Localidad: Popayán, Cauca (Colombia) (cortesía CIBUC). **D.** *Micrurus mipartitus anomalus*. Rabo de ají del Magdalena. Localidad: Huila (Colombia). **E.** *Micrurus mipartitus mipartitus*. Rabo de ají del Pacífico. Localidad: Playa Rica, El Tambo, Cauca (Colombia). **F.** *Micrurus dumerillii transandinus*. coral verdadera. Localidad: vereda Pocitos, corregimiento Huisitó, municipio El Tambo, Cauca (Colombia)

Frecuencia e incidencia de los accidentes ofídicos

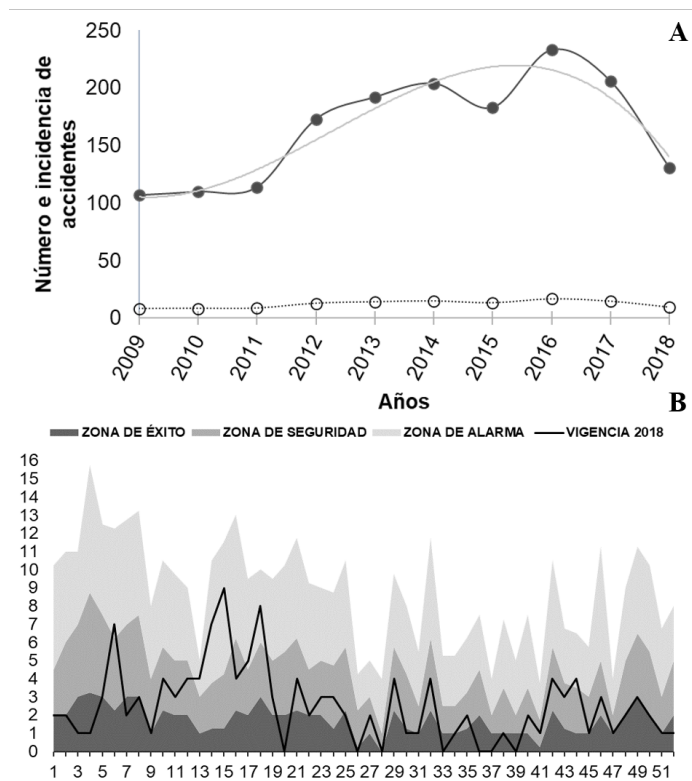
Se registraron 1.653 accidentes ofídicos durante el periodo de 10 años, con un promedio de 165,3 casos por año, una incidencia anual de 12,1 casos por cada 100.000 habitantes y cinco defunciones registradas en los municipios de Argelia, El Tambo, López de Micay y Mercaderes, para una tasa de mortalidad del 0,3 %. Con base en los registros del Sivigila en el departamento, la incidencia anual durante los años analizados tuvo un incremento durante los primeros ocho años, pasando de 107 casos en el 2009 a 238 casos en el 2016, en tanto que, en el 2017 y el 2018, se observó un descenso en el número de accidentes, de 207 a 135. De todas maneras, fue clara una tendencia creciente en el número de casos atendidos (figura 5 A).

En cuanto al canal endémico, se pudo evidenciar que durante la vigencia del 2018, los reportes de las semanas epidemiológicas 6, 13, 14, 15, 17, 18 y 44 evidenciaron una zona de riesgo, especialmente la semana 15, en tanto que las semanas 3, 4, 20, 33, 36, 37 y 39 constituyeron una zona de menor riesgo. El comportamiento del accidente ofídico durante los 10 años (2009-2018) evidenció una muy leve zona de éxito en las semanas 26, 28 y 41, con poca probabilidad de que el evento se reflejara en una zona de seguridad durante ese periodo. Es evidente que las semanas 4, 16, 21, 32, 46 y 49 fueron las de mayor notificación durante todo el periodo (figura 5B).

En cuanto al sexo de los afectados, los accidentes se presentaron en una relación de dos hombres por cada mujer y, del total de los casos, seis (0,36 %) afectaron a mujeres gestantes. El 48,09 % de los casos se presentó en la población joven y adulta entre los 15 y 44 años, clasificada como población económicamente activa. No hubo una diferencia significativa en los casos en cuanto a las etnias (indígenas, negros, mulatos o afrodescendientes) y el mayor

número de casos (69,57 %) se registró en población que no se clasificaba en ninguna de estas. La mayoría de las personas afectadas procedían del área rural dispersa (78,40 %) y pertenecían al régimen subsidiado de salud (81,91 %). El 59,35 % de los casos sucedió cuando las víctimas realizaban labores agrícolas y, al sumar otras actividades laborales menos frecuentes, se puede decir que el 69 % se catalogaría como accidentes de trabajo (cuadro 1). Cabe destacar que, en el medio rural disperso, se registró el 78,40 % de los accidentes y, en los centros poblados y los suburbios, ocurrió el 21,59 %. El número de accidentes en las poblaciones evidencia una presencia importante de serpientes en el medio urbano y suburbano.

Había evidencia de mordedura (marcas de colmillos o dientes) en el 79,73 % de los casos, siendo las extremidades superiores e inferiores las más afectadas (96,73 %). En el 72,60 % de los casos se identificó la serpiente causante, principalmente porque se las capturó o recolectó (42,71 %), y se las describió, consignando su procedencia y el cuadro clínico que presentaba el paciente (cuadro 2).



Cuadro 1. Características sociodemográficas del accidente ofídico según registros de Sivigila, 2009-2018

Variable	Característica	n	(%)
Sexo	Masculino	1.124	68,00
	Femenino	523	31,64*
Rango de edad (años)	0-14	295	17,85
	15-29	430	26,01
	30-44	365	22,08
	45-59	340	20,57
	60-74	182	11,01
	75-89	39	2,36
	90 en adelante	2	0,12
Pertenencia étnica	Indígena	252	15,25
	Negro, mulato, afrocolombiano o afrodescendiente	251	15,18
	Ninguna de los anteriores	1.150	69,57
Área de procedencia	Rural disperso	1.296	78,40
	Cabecera	188	11,37
	Centro poblado	169	10,22
Tipo de régimen en salud	Subsidiado	1.354	81,91
	No asegurado	184	11,13
	Contributivo	75	4,54
	Indeterminado	40	2,42
Condición de desplazamiento	Desplazado	11	0,67
	No desplazado	853	51,60
	No determinado	789	47,73
Actividad en el momento del accidente	Actividad agrícola	981	59,35
	Caminar por senderos abiertos o trocha	225	13,61
	Oficios domésticos	169	10,22
	Recreación	98	5,93
	Actividad acuática	21	1,27
	Recolección de desechos	10	0,60
	Otro	149	9,01

* Incluye 6 mujeres gestantes (0,36 %)

Procedencia

El departamento se divide en cinco zonas administrativas o provincias (figura 6A) con diversas cuencas hidrográficas. En la zona sur, se registró el mayor número de casos de accidente ofídico (37,32 %), seguida por las zonas centro (31,33 %), occidente (13,97 %), norte (8,71 %) y oriente (8,65 %) (figura 6B). El departamento del Cauca se halla dividido en 42 municipios y en todos ellos hay serpientes de interés clínico. En orden decreciente, los 11 municipios con mayor número de accidentes ofídicos fueron: El Tambo (7,26 %), Piamonte (7,08 %), Bolívar (5,26 %), López de Micay y Piendamó (5,44 % cada uno), Timbiquí (5,20 %), Cajibío (5,08 %), Argelia y La Vega (4,42 % cada uno), Balboa (3,69 %), Popayán (3,63 %) y Guapi (3,57 %) (cuadro 3).

Zoogeografía de las serpientes en el Cauca

Para comprender la diversidad de la fauna ofídica de este departamento, se presenta su distribución en cinco cuencas hidrográficas: la cuenca del Pacífico, la cuenca del río Cauca, la del río Magdalena, la del río Caquetá y la del río Patía (figura 6B). Las cuencas con mayor diversidad de especies son las del río Caquetá y las del Pacífico, probablemente por la menor intervención antrópica, su variada vegetación, la topografía y el clima.

Cuadro 2. Características relacionadas con el agente causal del accidente ofídico y atención inicial recibida por el paciente según los registros del Sivigila en el departamento del Cauca, 2009-2018

Variable	Característica	n	(%)
Huellas de colmillos	Sí	1.318	79,73
	No	333	20,15
	No reporta	2	0,12
Serpiente capturada	Sí	706	42,71
	No	945	57,17
	No reporta	2	0,12
Serpiente identificada	Sí	1.200	72,60
	No	386	23,35
	No reporta	67	4,05
Localización de la mordedura	Cabeza (cara)	15	0,91
	Miembros superiores	842	50,94
	Miembros inferiores	712	43,07
	Dedos de mano	32	1,94
	Dedos de pie y de mano	13	0,79
	Tórax anterior	20	1,21
	Abdomen	5	0,30
	Espalda	2	0,12
	Cuello	2	0,12
	Genitales	1	0,06
	Glúteos	4	0,24
	No reporta	5	0,30
	Tipo de atención	Otros	639
Torniquete		507	30,67
Inmovilización del miembro		196	11,86
Inmovilización del enfermo		85	5,14
Incisión		74	4,48
Sangría		54	3,27
Punción		49	2,96
Succión mecánica		29	1,75
Succión bucal		17	1,03
No determinado		3	0,18

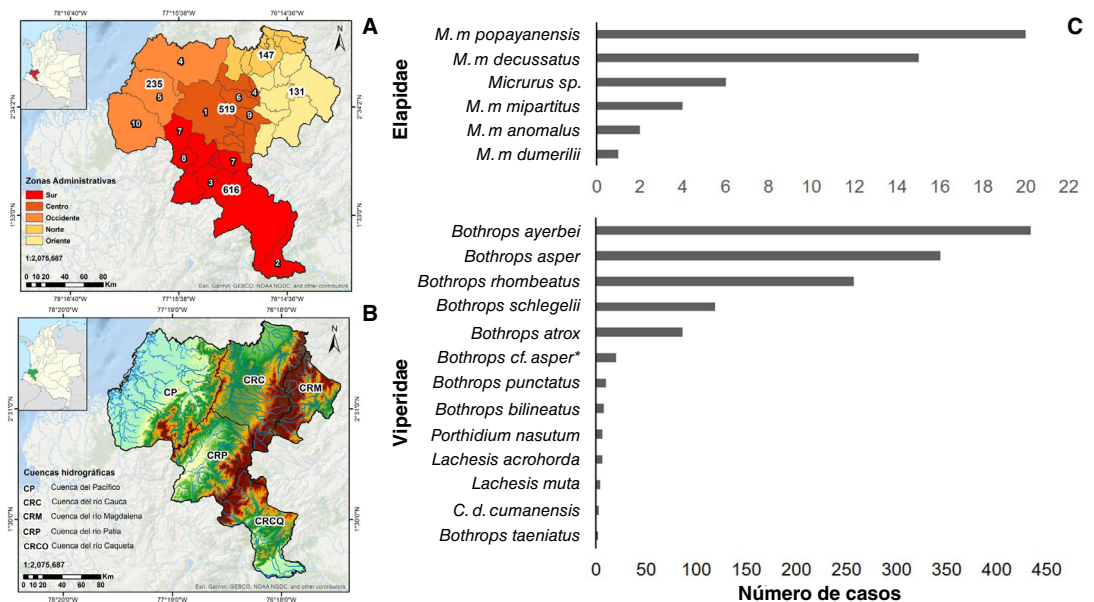


Figura 6. A. Densidad de casos por zonas administrativas del departamento del Cauca (2009-2018). Los números del 1 al 10 corresponden al lugar que ocupa cada municipio con respecto a los 10 con mayor número de casos de ofidismo (cuadro 3). *Los cinco casos faltantes corresponden a municipios desconocidos. **B.** Cuencas hidrográficas del departamento del Cauca. **C.** Especies de serpientes causales de accidente ofídico en el departamento del Cauca en el período 2009-2018. **Bothrops* de la cuenca del río Magdalena

Cuadro 3. Número de casos de ofidismo por municipio atendidos en el período de 2009 a 2018

Zona	Municipio	n	Posición
Sur	Piamonte	117	2
	Bolívar	87	3
	Argelia	73	7
	La Vega	73	7
	Balboa	61	8
	Mercaderes	53	
	Patía	53	
	Sucre	40	
	Almaguer	24	
	San Sebastián	15	
	Santa Rosa	12	
	Florencia	8	
Centro	El Tambo	120	1
	Piendamó	90	4
	Cajibío	84	6
	Popayán	60	9
	Morales	54	
	La Sierra	39	
	Rosas	38	
	Timbío	27	
	Sotará	7	
Occidente	López de Micay	90	4
	Timbiquí	86	5
	Guapi	59	10
Norte	Santander de Quilichao	44	
	Corinto	24	
	Suárez	21	
	Buenos Aires	20	
	Caloto	18	
	Miranda	10	
	Guachené	3	
	Puerto Tejada	3	
	Padilla	2	
	Villa Rica	2	
Oriente	Caldono	41	
	Toribío	31	
	Páez	17	
	Inzá	13	
	Totoró	11	
	Jambaló	9	
	Silvia	5	
	Puracé	4	
	Municipio desconocido	5	
TOTAL		1.653	

La gran mayoría de los géneros de colúbridos, dipsáidos opistoglifos, elápidos y vipéridos en Colombia, está representada en el departamento del Cauca (cuadro 4). Las especies con mayor importancia clínica en el departamento son: *Bothriechis schlegelii*, *Bothrops asper*, *B. atrox*, *B. ayerbei*, *B. rhombeatus*, *Chironius monticola*, *Clelia equatoriana*, *Erythrolamprus bizona*, *Spilotes pullatus*, *Micrurus mipartitus*, *Crotalus durissus*, *Lachesis acrochorda* y *L. muta* (figuras 1, 2, 3 y 4) (5,8,12,37).

Cuadro 4. Familias, géneros y especies de colúbridos, dipsádidos, vipéridos y elápidos asociados con el accidente ofídico, o potenciales agentes en el Cauca, con los nombres comunes y la distribución por cuencas hidrográficas

Familia	Género	Especie/subespecie	Nombre común	Cuenca hidrográfica	
Colubridae	<i>Atractus</i>	<i>A. multicinctus</i>	Falsa rabo de ají	CP	
	<i>Chironius</i>	<i>C. monticola</i>	Guache, jueteadora	CRC	
	<i>Clelia</i>	<i>C. clelia</i>	Chonta	CRC	
		<i>C. equatoriana</i>	Cazadora negra	CP, CRP	
	<i>Drymarchon</i>	<i>D. melanurus</i>	Cazadora	CP, CRP, CRM	
	<i>Drymobius</i>	<i>D. rhombifer</i>	Falsa equis	CP	
	<i>Erythrolamprus</i>	<i>E. aesculapii</i>	Mataganado	CRCQ	
		<i>E. bizona</i>	Mataganado	CRC, CRP, CRM	
		<i>E. epinephelus</i>	Falsa coral	CRC, CRM, CRCQ	
		<i>E. guentheri</i>	Mataganado negra	CRCQ	
	<i>Helicops</i>	<i>E. mimus</i>	Falsa coral	CP	
		<i>E. pseudocorallus</i>	Mataganado	CRM	
		<i>H. angulatus</i>	Pescadora	CRCQ	
		<i>H. pastazae</i>	Pescadora	CRCQ	
		<i>H. polylepis</i>	Pescadora	CRCQ	
		<i>Imantodes</i>	<i>I. cenchoa</i>	Bejuquilla	CP, CRC
		<i>Lampropeltis</i>	<i>L. micropholis</i>	Mataganado	CP, CRC, CRP, CRM
		<i>Oxybelis</i>	<i>O. aeneus</i>	Bejuquilla	CRCQ, CP
		<i>Oxyrhopus</i>	<i>O. brevirostris</i>	Bejuquilla	CP
			<i>O. leucomelas</i>	Falsa coral	CRCQ, CRM
	<i>Philodryas</i>	<i>P. olfersii</i>	Cazadora	CP, CRC	
		<i>Rhinobothryum</i>	<i>R. bovallii</i>	Falsa coral	CP, CRM
	<i>Spilotes</i>	<i>S. pullatus</i>	Coclí, toche voladora	CRC, CRM, CRP, CP	
Dipsadidae	<i>Thamnodynastes</i>	<i>T. pallidus</i>	Cazadora	CRCQ	
	<i>Xenodon</i>	<i>X. rabdocephalus</i>	Equis sapa	CRM	
	<i>Dipsas</i>	<i>D. catesbyi</i>	Dormilona	CRCQ	
		<i>D. sanctioannis</i>	Dormilona	CP, CRC, CRM	
	<i>Sibon</i>	<i>S. ayerbeorum</i>	Caracolera	CP	
<i>S. nebulatus</i>		Caracolera gris	CP, CRC		
Viperidae	<i>Bothriechis</i>	<i>B. schlegelii</i>	Cabeza de candado - Yaruma	CRC, CP, CRM	
	<i>Bothrocophias</i>	<i>B. colombianus</i>	Equis colorada	CP	
		<i>B. hypororus</i>	Equis sapa	CRCQ	
		<i>B. microphthalmus</i>	Mapaná - talla - taya equis	CRCQ	
		<i>B. myersi</i>	Equis rojiza	CP	
	<i>Bothrops</i>	<i>B. asper</i>	Equis negra - terciopelo	CP	
		<i>B. cf. asper</i>	Equis del Magdalena	CRM	
		<i>B. atrox</i>	Cuatro narices	CRCQ	
		<i>B. ayerbei</i>	Equis patiana - Cacica	CRP	
		<i>B. bilineatus</i>	Lora	CRCQ	
		<i>B. brazili</i>	Rabo de ratón	CRCQ	
	<i>Crotalus</i>	<i>B. pulcher</i>	Loro mashako	CRCQ	
		<i>B. punctatus</i>	Rabo de chucha - orito	CP	
		<i>B. rhombeatus</i>	Equis gata - equis pelo de gato	CRC	
		<i>B. taeniatus</i>	Estrella	CRCQ	
		<i>Crotalus</i>	<i>C. durissus</i>	Cascabel	CRM
		<i>Lachesis</i>	<i>L.acrochorda</i>	Verrugosa	CP
			<i>L. muta</i>	Guascama - rieca - surucucú	CRCQ
		<i>Porthidium</i>	<i>P. nasutum</i>	Hilván - patoquilla	CP
	<i>Hydrophis</i>	<i>H. platurus</i>	Serpiente marina	Océano Pacífico	
Elapidae	<i>Micrurus</i>	<i>M. narducci melanotus</i>	Coral negra esbelta	CRCQ	
		<i>M. ancoralis ancoralis</i>	Coral ancla ecuatoriana	CP	
		<i>jani</i>	Coral ancla de Jan	CP	
		<i>M. clarki</i>	Coral de Clark	CP	
		<i>M. dumerilii antioquiensis</i>	Coral antioqueña	CRC	
		<i>carinicauda</i>	Coral capuchina	CRM	
		<i>transandinus</i>	Coral transandina	CP	
		<i>M. mipartitus anomalus</i>	Rabo de ají anómala	CRM	
		<i>decussatus</i>	Rabo de ají andina	CRC	
		<i>mipartitus</i>	Rabo de ají del Pacífico	CP	
		<i>popayanensis</i>	Rabo de ají payanesa	CRP	
		<i>M. multifasciatus</i>	Coral panameña	CP	
		<i>M. multiscutatus</i>	Coral caucana	CP	
		<i>M. obscurus</i>	Coral amazónica	CRCQ	
	<i>M. oligoanellatus</i>	Coral de Tambito	CP		
	<i>M. ornatissimus</i>	Coral ornamentada	CRCQ		
	<i>M. surinamensis</i>	Coral acuática	CRCQ		

CP: cuenca del Pacífico; CRC: cuenca del río Cauca; CRCQ: cuenca del río Caquetá; CRM: cuenca del río Magdalena; CRP: cuenca del río Patía. cf.: por confirmar

Cuadro 5. Géneros de serpientes causantes de accidente ofídico en el departamento del Cauca y casos reportados de departamentos vecinos durante el período de 2009 a 2018. Desc.: desconocido

Departamentos	<i>Bothrops, sensu lato</i>	<i>Micrurus</i> spp.	<i>Lachesis</i> spp.	<i>Crotalus durissus</i>	Colubridae	Desc.	Total
Cauca	1.280	48	10	3	35	277	1.653
Putumayo	2	2	-	-	-	2	6
Caquetá	-	-	1	-	-	2	3
Nariño	2	-	-	-	-	1	3
Valle del Cauca	2	-	-	-	-	1	3
Huila	-	-	-	-	-	1	1
Tolima	-	1	-	-	-	-	1
Indeterminado	4	-	-	-	-	-	4
Total	1.290	51	11	3	35	284	1.674

En el cuadro 4, se agrupan bajo la denominación *Bothrops, sensu lato* algunos géneros de víboras cuyos venenos presentan un cuadro clínico similar, denominado síndrome botrópico (*Bothrops, Bothriechis, Porthidium*), el cual representa el 77,43 % de los casos. El género *Micrurus* (corales verdaderas) ocasionó el 2,9 %, *Lachesis* el 0,6 %, la familia Colubridae el 2,11 %, el género *Crotalus* apenas registró 0,18 % y en el 16,75 % de los casos no se logró identificar el agente causal. Cabe señalar que en el departamento del Cauca se atendieron 17 casos ocurridos en otros departamentos, en su mayoría provenientes del departamento del Putumayo (cuadro 5).

Entre las serpientes de mayor interés clínico involucradas en los accidentes ofídicos en el Cauca, se identificaron 20 especies venenosas pertenecientes a las familias Viperidae y Elapidae, así como varias de la familia Colubridae, algunas de ellas con dentición opistoglifa, pero cuyos venenos no constituyen un peligro grave para el ser humano (figura 6C). Se encontró que cuatro especies ocasionaron el mayor número de accidentes: *Bothrops ayerbei*, conocida como “equis patiana” o “cacica,” con el 32 % de las mordeduras cuyo agente causal fue identificado, seguida por *B. asper*, llamada “terciopelo” o “equis negra,” con el 24,4 %, *B. rhombeatus*, la denominada “equis gata” o “pelo de gato,” con un 18,1 %, y *Bothriechis schlegelii*, en el cuarto lugar, con el 8,4 %. En el 16,4 % de los accidentes no se logró identificar el agente causal y tampoco se sospechó de ningún género, pues los afectados no presentaban un síndrome definido, lo que podía corresponder a mordeduras en seco o “de aviso” de *Bothrops* spp. o de serpientes no venenosas. Vale anotar que en este estudio no se reportó o reconoció ningún accidente causado por el género *Bothrocophias* (figura 6C), a diferencia de lo registrado en estudios previos (20,22,38).

Manejo del accidente ofídico

En el cuadro 2 se presenta el tipo de atención inicial que recibieron los pacientes. Se logró determinar que el 30,67 % de las prácticas no médicas a las que recurren los pacientes antes de ser atendidos en un centro hospitalario, corresponde al uso de torniquetes y, el 38,66 %, correspondió a diferentes prácticas a cargo de curanderos, como aguas, hierbas, alcohol, gasolina, agua fría, tabaco, orina, yodopovidona, limón, compresas, incisiones, emplasto, petróleo, imán, lavado o limpieza de la herida y masajes, las que generalmente empeoran el estado de salud de la persona o influyen en el retraso de la consulta en el nivel 1 de atención médica.

Cuadro 6. Gravedad del accidente ofídico y aplicación u omisión de antiveneno en el departamento del Cauca, 2009-2018

Variable	Característica	n	%	Antiveneno, sí	%	Antiveneno, no	%
Grado del accidente	Sin envenenamiento	152	9,20	-	-	580	61,05
	Leve	841	50,88	261	37,13	178	18,74
	Moderado	480	29,04	302	42,96	36	3,79
	Grave	175	10,59	139	19,77	152	16,00
	No reporta	5	0,30	1	0,14	4	0,42
Total		1.653		703		950	

En el cuadro 6 se muestra el manejo de los casos sin envenenamiento, envenenamiento leve, moderado y grave, señalando el número, el porcentaje, y el uso o la omisión de antiveneno o suero antiofídico durante el periodo de estudio. El antiveneno se utilizó en 703 casos (42,53 %) así: polivalente en 676 (96,16 %), monovalente (que todavía se producía en la primera década del presente siglo) en 17 casos (2,41 %) y el anticoral en 10 casos (1,42 %). Cabe señalar que se diferenciaron los tres tipos de suero antiofídico (polivalente: antibotrópico, antilachésico, anticrotálico; monovalente, y anticoral), porque así se consigna la información en las fichas de notificación INS: 100 en las versiones de 2009 a 2018.

Con base en los tipos de accidentes ofídicos y el análisis de las variables, se proponen 12 recomendaciones generales para una correcta atención del paciente y un adecuado registro del accidente ante las instancias pertinentes. Es muy importante considerar que cada caso de ofidismo es diferente debido a la variabilidad intraespecífica e interespecífica de las serpientes y sus venenos a nivel geográfico, ontológico, sexual y dietario, entre otros, así como a las condiciones y comorbilidades propias de cada paciente. Así:

1. Establecer si realmente el paciente presenta mordedura de serpiente
2. Determinar si hay envenenamiento o no lo hay (mordedura en seco)
3. Establecer el tiempo transcurrido desde que ocurrió el accidente
4. Precisar si se hizo algún procedimiento inicial (médico o de otro tipo) al paciente que pudiera contrarrestar el tratamiento o agravar su estado
5. Establecer la procedencia geográfica y verificar las especies de serpientes comunes en el área (pueden emplearse los cuadros y figuras del presente estudio como respaldo)
6. Identificar el agente causal (con base en la serpiente capturada, el registro fotográfico o los signos y síntomas asociados). Esta información, así como la de los puntos 3, 4 y 5, permitiría anticipar algunas manifestaciones y complicaciones a partir del conocimiento del tipo de veneno de la especie y su mecanismo de acción (proteolíticos, coagulantes, hemolíticos, necrotóxicos, neurotóxicos, vasculotóxicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos o miotóxicos, entre otros).
7. Diagnosticar el tipo de accidente ofídico (botrópico, elapídico (micrúrico o pelámico (*Hydrophis platurus*), colúbrido, lachésico, crotálico o boideo)
8. Establecer el grado de envenenamiento
9. Diagnosticar complicaciones y enfermedades previas del paciente
10. Ordenar exámenes paraclínicos para correlacionarlos con la clínica, y determinar el tipo y las dosis adecuadas de suero antiofídico
11. Coordinar el equipo médico y paramédico interdisciplinario para el manejo integral del paciente.
12. Hacer un correcto y completo diligenciamiento de la ficha de notificación INS:100 y, si esta ya se ha tramitado, verificar los datos.

Cuadro 7. Comparación de los tipos de ofidismo observados en diferentes estudios realizados en el departamento del Cauca

Período	Botrópico	Colúbrico	Micrúrico	Lachésico	Crotálico	Desconocido	n
1972-1975	35	10	3	-	-	-	48
1993-1997	63	2	-	1	-	-	66
2000-2008	333	30	2	-	3	14	382
2009-2018	1.280	35	48	10	3	277	1.653

Discusión

Tipos de accidentes ofídicos

El comportamiento del accidente ofídico en el departamento del Cauca evidenció cambios con respecto a estudios anteriores. En el primer estudio sobre ofidismo entre 1977 y 1979, de Ayerbe, *et al.*, solo se registraron tres tipos de accidentes: botrópico (72,9 %), colúbrico (20,8 %) y micrúrico (6,25 %) (7,20). En el 2000, en otro estudio de Ayerbe, se registraron también tres tipos de accidentes –botrópico (95,5 %), colúbrico (3 %) y lachésico (1,5)– con un aumento de casos de ofidismo botrópico y el registro de un nuevo tipo de accidente (38). A comienzos del siglo XXI, Ayerbe, *et al.*, registraron envenenamientos botrópicos (87,2 %), colúbricos (7,85 %), crotálicos (0,78 %) y micrúricos (0,52 %), así como un porcentaje no identificado (3,66 %) (5). En el presente estudio, se presentaron cinco tipos de ofidismo: botrópico (77,43 %), micrúrico (2,9 %), colúbrico (2,12 %), lachésico (0,60 %) y crotálico (0,18 %), y un porcentaje no identificado (16,76 %), lo cual evidenció una tendencia cambiante de la enfermedad en el departamento (cuadro 7), que se relacionaría con el aumento de la población y del número de registros, ya que desde el 2004 es de notificación obligatoria al Sivigila, aunque persiste un elevado subreporte.

El ofidismo botrópico sigue ocupando el primer lugar con porcentajes que han oscilado entre 72,9 y 95,3 % ($\bar{x}=83,32$ %), semejante a lo reportado en otras partes de Colombia y Latinoamérica (2,14,23,30,39,40). Se aclara que en estudios más recientes, del 2018 (2), el 2019 (14) y el 2020 (9) en departamentos geográficamente cercanos, se ha registrado una tendencia al aumento del número de casos y el tipo de ofidismo, pero con propensión a la disminución en los porcentajes; así, se aprecia que el ofidismo colúbrico, que ocupó el segundo lugar, bajó del 20,8 % al 2 % (90,38 %) y el micrúrico, en el tercer lugar, bajó del 6,25 % al 2,9 % (50,88 %).

Por otra parte, el ofidismo no identificado o desconocido, que no aparecía en los dos primeros estudios, se incrementó cuatro veces más, del 3,66 al 16,35 % (cuadro 7), variaciones que se explicarían por el hecho de que el número de casos (n) en las dos primeras series era muy reducido, ya que no se reportaban a los centros hospitalarios, aunque en los casos que llegaban al hospital el agente estaba bien identificado. En las dos últimas series solo se identificaron los casos remitidos con cuadros clínicos bien definidos, pero cuando eran mordeduras sin envenenamiento, era difícil establecer si se trataba de mordeduras “en seco” o producidas por colúbridos.

Frecuencia e incidencia de los accidentes ofídicos

Los accidentes ofídicos en el departamento del Cauca evidenciaron cambios en la casuística del evento comparados con los estudios iniciales de 1977, 1979, 2000, 2001 y 2009 (7,20-22,38). En dichos estudios, se registró una mayor incidencia en los municipios con acceso directo a la vía Panamericana, así como un menor número de casos promedio por año. En el

presente estudio, esa tendencia cambió, lo cual puede atribuirse a una mejor disponibilidad de medios de transporte terrestre, fluvial y aéreo, además de la disminución en el subregistro de casos a raíz de la obligatoriedad de notificación del accidente ofídico al Sivigila desde octubre del 2004 (Circular 092 del Ministerio de Salud de Colombia), aunque la notificación empezó a mejorar desde el 2007, lo que ha permitido tener una mejor aproximación al número de registros del ofidismo en el departamento. Asimismo, en los estudios iniciales prácticamente los únicos casos que se conocían eran los que llegaban al Hospital Universitario San José, en donde se implementó un proceso de atención personalizada a las víctimas de ofidismo desde 1980 hasta el 2008, medida que ha demostrado ser efectiva, pues se evidenció un aumento en las estadísticas de atención, pasando de 12 casos entre 1972 y 1975, a 13 y 42 posteriormente, y hasta el actual reporte de 165,3 casos anuales en promedio, lo que equivale a un incremento del 92,91 % que, aunque relacionado parcialmente con el aumento de población en el departamento, evidencia claramente una mayor notificación de los casos.

Las cifras observadas entre el 2009 y el 2018 son equiparables a las reportadas en la casuística de otros departamentos, así como de varias regiones de países sudamericanos con presencia de serpientes de géneros similares a los del departamento del Cauca (Cardoso J. Aspectos clínicos y epidemiológicos del accidente ofídico en Brasil. Memorias del Primer Simposio Colombiano de Toxinología. Medellín: Ecográficas Ltda.; 1998. p. 77-80). (10,29,30,39,40-44). Específicamente, el departamento del Cauca comparte rasgos biomédicos y epidemiológicos del accidente ofídico con los departamentos del suroccidente colombiano, Valle del Cauca (43) y Nariño, registrando este último un mayor número de defunciones asociadas principalmente con la demora en la búsqueda de atención médica por parte de los pacientes (14). En cuanto a la incidencia del accidente, Cauca superó la nacional, que osciló entre 7,5 y 10,1 (2009-2017), durante todo el periodo de estudio, por lo que este departamento se convierte en uno de los que más requieren atención de esta enfermedad neotropical desatendida (16-18,45-52).

Es importante resaltar que, en todos los años, los casos tendieron a elevarse en ciertos periodos epidemiológicos, como se evidencia en la tendencia anual y el canal endémico (figuras 5 y 6A). Esto ha permitido revelar una tendencia al aumento de casos en las semanas 4, 16, 21, 32, 46 y 49, las de mayor notificación durante todo el periodo, destacándose el año 2016 como el de mayor número de casos y el 2017 como el año en el que se inició un descenso en las notificaciones, lo que coincide con algunos periodos en el canal endémico del departamento de Magdalena entre 2009 y 2013. Se evidenció una tendencia similar frente a los datos nacionales, ya que en el 2016 la incidencia de accidentes ofídicos en el país fue de 10 casos por cada 100.000 habitantes, siendo Antioquia el departamento con el mayor número de casos y, Nariño, el que registró un descenso de la notificación en los últimos años (14,23).

La mortalidad por ofidismo descendió paulatinamente de 6,2 % en 1979 a cero en el 2000 y luego se incrementó levemente a 1,83 % en el 2009 (5,7,38). Actualmente, se encuentra en 0,3 %, por debajo de la tendencia nacional y la de los departamentos vecinos, como Nariño, donde se registró un 2,43 % (14). En diferentes regiones de Colombia, se han reportado tasas de mortalidad entre 1,8 y 9 % (2,29,53). La disminución en la tasa de mortalidad en el Cauca probablemente se asocia con la consulta rápida, la buena disponibilidad, la calidad y la correcta aplicación del antiveneno,

la asesoría rápida y efectiva, una adecuada identificación de los tipos de ofidismo y un mejor conocimiento de la fisiopatología de los venenos. Es posible que la mortalidad no se reduzca nuevamente a cero, pues ha llegado personal médico de otras regiones del país, que desconoce el comportamiento de esta enfermedad en el departamento, y puede haber renuencia, incapacidad o dificultad para remitir al paciente al nivel 3 de atención médica oportunamente. Por esta razón, es importante integrar la cátedra de Toxinología en la enseñanza de las profesiones relacionadas con la atención y el estudio del accidente ofídico, capacitar al personal encargado de diligenciar las fichas de notificaciones INS: 100 para evitar la tergiversación de la información, y establecer un comité de vigilancia epidemiológica interinstitucional que revise periódicamente la casuística del accidente ofídico para, así, mejorar su tratamiento, prevención, y epidemiología.

En cuanto a las variables de sexo, rango de edad, pertenencia étnica, área de procedencia, tipo de régimen en salud, condición de desplazamiento, actividad en el momento del accidente, huellas de colmillos, serpiente capturada e identificada y localización de la mordedura, estas son coherentes con las tendencias generales de los estudios municipales y departamentales, así como con los informes a nivel nacional (2,3,13,14,16,17,21,23,26,38,41-43,46-52,54-56), en los que también se reporta que las personas más afectadas son quienes se dedican a la agricultura o a actividades afines en el campo, actividades tradicionalmente desarrolladas por hombres. Por ello, la mayoría de los casos se registra en hombres en edad económicamente productiva, es decir, en los rangos de edad entre los 15 y los 29 años y entre los 30 y los 44 años (52). Asimismo, en las poblaciones afrocolombianas e indígenas se registra un mayor riesgo de sufrir accidentes ofídicos, probablemente porque habitan predominantemente viviendas rurales en condiciones ecológicas propicias para la proliferación de serpientes y se dedican a labores de campo sin utilizar elementos de protección por razones culturales o económicas (52,55).

También, es importante señalar que se registró un número considerable de casos en que no fue posible identificar el tipo de accidente (16,76 %), lo que concuerda con el número de casos en que no se pudo identificar la serpiente (23,35 %). Esto evidencia la falta de conocimientos taxonómicos y geográficos en el personal de salud y en la población en general, para determinar las características específicas de cada género (14,20,23).

Procedencia y zoogeografía de las serpientes en el Cauca

Todos los municipios notificaron al Sivigila casos de accidente ofídico, al igual que sucedió en el departamento de Sucre (43), y por encima de Nariño (78,13 %) (14) y Magdalena (96,5 %) (23). Estos porcentajes están estrechamente ligados con el número de municipios de cada departamento. Los municipios más afectados por el accidente ofídico fueron aquellos localizados en las zonas sur, centro y occidente, lo que concuerda con los resultados expuestos por Cuéllar, *et al.*, y Sevilla-Sánchez, *et al.* (14,23). Estos municipios se caracterizan por la presencia de ecosistemas aptos para las serpientes por su régimen de lluvias, la existencia de zonas de bosque pluvial premontano, húmedo tropical y seco tropical, y el hecho de abarcar desde el nivel del mar hasta los 2.000 metros de altura. Además, el comportamiento del accidente ofídico coincide con el de estudios retrospectivos similares y los informes anuales de eventos entregados por el Instituto Nacional de Salud (14,16-18,23,29,40,42-44,46-51).

Geográficamente, Colombia está situada en el punto de unión entre Centroamérica y Sudamérica. Desde el punto de vista orográfico, en el país se trifurca la cordillera de los Andes, lo cual genera una gran variedad de ecosistemas y, a su vez, explica la gran biodiversidad que posee. En este contexto, en el departamento del Cauca se originan las tres ramas de los Andes y cuatro de los ríos más importantes del país, lo cual lo convierte en una de las regiones más biodiversas de Colombia y quizá una de las más ricas del planeta en especies vivientes. Según Lynch (13), las serpientes ocupan la mayoría de los hábitats, con una gran diversidad en tierras bajas y cálidas, diversidad que disminuye de manera importante cuando aumenta la altitud, lo que se ajusta con el perfil epidemiológico de las mordeduras de serpiente en el departamento del Cauca, donde los casos se presentan principalmente en las zonas sur, central y occidental, correspondientes a las regiones naturales del Pacífico y andina de Colombia, catalogadas como las más biodiversas (24,32).

Asimismo, las zonas con el mayor número de casos coinciden con las áreas de distribución de las especies a las cuales se les atribuye el mayor número de casos de ofidismo en el Cauca, en otros departamentos y a nivel nacional y latinoamericano, como sucede con el género *Bothrops* (2,4,9,14,16,18,19,23,43,44,46,47,51).

Bothrops ayerbei, causante de la mayoría de los accidentes, se distribuye en la cuenca alta del río Patía, en la zona sur del Cauca, y habita en el bosque premontano y subtropical entre los 400 y los 1.800 msnm, desde la margen sur del divorcio de aguas de los ríos Cauca y Patía en los municipios de Popayán, Timbío y el sudeste de El Tambo, hasta la cuenca del río Patía, incluido el norte de Nariño en Taminango y Colón (37). Asimismo, se infiere la presencia de esta especie en la región andina del Ecuador por las similitudes morfológicas y "venómicas" (sic) de los ejemplares estudiados en el sudeste de Colombia y el noreste del Ecuador (56).

Bothrops asper, por su parte, se encuentra en el bosque húmedo tropical premontano y subtropical entre el nivel del mar y los 1.800 msnm en la zona occidental propia del Chocó biogeográfico del departamento del Cauca, en los municipios de Guapi, Timbiquí y López de Micay, y al oeste de los municipios de Argelia y El Tambo, teniendo como barrera natural la cordillera Occidental. En esta especie, se ha evidenciado variabilidad en la composición proteica de su veneno a nivel intraespecífico a lo largo de su rango de distribución, incluidas las especies del departamento del Cauca (8,37,57).

Bothrops rhombeatus se encuentra en el bosque subtropical desde los 1.000 msnm hasta el bosque montano a 2.600 msnm en El Tambo (vertiente noreste de la cordillera Occidental asociada con la cuenca del río Cauca) y desde el altiplano de Popayán tomando como punto de partida de sur a norte el divorcio de aguas de los ríos Patía y Cauca en los municipios de Popayán, Timbío y El Tambo hacia el Valle del Cauca, el eje cafetero y Antioquia (9,37), lo que coincide con los municipios que reportaron el mayor número de casos de ofidismo en el departamento.

Bothriechis schlegelii, que ocupa un lugar importante como agente causal de mordeduras en este departamento, se localiza en la cuenca del Pacífico y de los ríos Cauca y Magdalena desde el nivel del mar hasta los 2.800 msnm, en el bosque montano. Es de hábitos arbóreos y, aunque su veneno es de baja toxicidad, en ocasiones produce mordeduras en cuello y cara, lo que genera situaciones peligrosas (figura 1A) (5,10,13,33). Muchos recolectores de café son mordidos por esta especie.

Por otra parte, las especies propias del género *Micrurus* fueron las responsables del 2,9 % de los accidentes ofídicos en el Cauca, especialmente dos subespecies: *Micrurus mipartitus decussatus* y *M. mipartitus popayanensis*, con 35 de los 48 casos. Estas subespecies presentan una distribución asociada con las cuencas del río Cauca y del Patía, respectivamente, siendo propias de las zonas centro y sur del departamento, donde se registra el mayor número de casos (58). Ambas subespecies se han registrado en los municipios de Bolívar, La Vega, Rosas, Santander de Quilichao y Popayán, principalmente en las cordilleras Occidental y Central (58), distribuidas desde los ecosistemas secos o desérticos hasta los bosques húmedos e hiperpluviales con zonas boscosas, semiboscosas, parches de bosques, bosques húmedos pluvial tropical y premontano y, en ocasiones, cerca de asentamientos humanos, donde hay minería y agricultura, lo cual explica los accidentes que se presentan (59).

Manejo del accidente

En cuanto a las prácticas no médicas, se encontró que la más utilizada durante la atención inicial es la colocación del torniquete, seguida de otras prácticas no identificadas, lo cual coincide con lo registrado en otros estudios (14,23,43,60). Según los resultados de Otero, *et al.* (60), el uso del torniquete no empeoró la intensidad del envenenamiento botrópico, hecho que se puede explicar porque en esos casos no transcurrió mucho tiempo entre su colocación y el inicio del manejo indicado en los protocolos. Sin embargo, basados en la lógica y la experiencia, otros autores afirman que el uso del torniquete, la crioterapia y la succión, deben evitarse como medidas preventivas de primeros auxilios, pues tienen riesgos, facilitan las complicaciones y afectan el pronóstico del paciente, retrasando el tiempo de aplicación de los antídotos y potenciando las secuelas (60).

La mayoría de los envenenamientos se trataron con los antivenenos polivalentes disponibles en Colombia, los cuales son capaces de neutralizar el veneno de varios géneros de serpientes de la misma familia (*Bothrops*, *Crotalus* y *Lachesis*) asociados con el accidente ofídico botrópico (61). Después de la mordedura, son decisivas las dos primeras horas para atenuar los efectos del veneno; sin embargo, muchos pacientes reciben el antiveneno después de este tiempo, lo que puede deberse a que no se dispone de él o no se sabe cómo aplicarlo, a que no se utiliza aunque se disponga de él por el temor infundado a las complicaciones que pueda generar (62), o a que al ser un recurso muy preciado y escaso, la decisión de aplicarlo no es sencilla. También, la distancia entre los sitios de la mayoría de los accidentes y el centro hospitalario más cercano, hace que se pierdan horas cruciales. Pese a ello, en el Cauca suele usarse el antiveneno ajustándose al tratamiento adecuado del paciente intoxicado, así como a los protocolos de manejo establecidos para el accidente ofídico (1,26,55). No se desconoce, sin embargo, que las complicaciones pueden prevenirse mejorando el cumplimiento y la aplicación del protocolo del Instituto Nacional de Salud (27).

El análisis retrospectivo del presente estudio constituye una aproximación actualizada al accidente ofídico en el departamento del Cauca hasta el 2018, lo que lo convierte en uno de los departamentos colombianos en donde los análisis del ofidismo cubren más tiempo, con estudios desde 1977. En el mismo sentido, se puede concluir que las zonas más afectadas son el sur y el centro, donde las cuencas más asociadas con el accidente son las de los ríos Patía y Cauca, siendo los municipios de El Tambo, Piamonte y Bolívar los que

presentan el mayor número de casos ocasionados por los géneros *Bothrops* y *Bothriechis*, particularmente las especies *B. ayerbei*, *B. asper*, *B. rhombeatus* y *B. schlegelii*, generalmente en el área rural dispersa y en la población masculina en edades económicamente activas (15 a 29 y 30 a 44 años).

Es fundamental que la Secretaría de Salud Departamental implemente un método de educación continuada para instruir a los médicos que llegan semestralmente a ocupar las plazas rurales, y que se reestablezca la enseñanza de la toxínología en las facultades de medicina, enfermería, fisioterapia y biología para capacitar a los estudiantes en el conocimiento y manejo de las enfermedades causadas por los venenos, toxinas y ponzoñas que a diario afectan a las poblaciones rurales más vulnerables; además, se debe fortalecer la auditoría a las empresas administradoras de planes de salud y las instituciones prestadoras de servicios en materia de verificación del cumplimiento de las actualizaciones que deben brindarse al personal asistencial en torno a la atención del accidente ofídico.

Agradecimientos

A la Secretaría de Salud Departamental del Cauca. Al doctor José T. Beltrán, director del Centro de Investigaciones Biomédicas - Bioterio de la Universidad del Cauca, y al Hospital Universitario San José de Popayán, por el acceso a la documentación científica.

Referencias

1. World Health Organization. Snakebite envenoming. Fecha de consulta: 6 de septiembre de 2020. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/snakebite#tab=tab_1
2. Sarmiento K, Torres I, Guerra M, Ríos C, Zapata C, Suárez F. Epidemiological characterization of ophidian accidents in a Colombian tertiary referral hospital. Retrospective study 2004-2014. Revista de la Facultad de Medicina. 2018;66;2:153-8. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v66n2.61335>
3. Gómez JP. Accidente por animales ponzoñosos y venenosos: su impacto en la salud ocupacional en Colombia. Rev Fac Nac Salud Pública. 2011;29;4:419-31.
4. Gutiérrez JM. Envenenamientos por mordedura de serpientes en América Latina y el Caribe: una visión integral de carácter regional. Bol Malariol y Salud Ambient. 2011;51:1-16.
5. Ayerbe-González S. Ofidismo en Colombia, enfoque, diagnóstico y tratamiento. En: Ordóñez CA, Ferrada R, Buitrago R, editores. Cuidados intensivos y trauma. Primera edición. Bogotá: Editorial Médica; 2009. p. 1143-67.
6. Uetz P, Hallermann J. The reptile database. Fecha de consulta: 25 de agosto de 2020. Disponible en: <http://reptile-database.reptarium.cz/>
7. Ayerbe-González S, Paredes A, Gálvez DA. Estudio retrospectivo sobre ofidiotoxicosis en el departamento del Cauca. II Parte: Aspectos clínicos, epidemiológicos y complicaciones. Cuadernos Médicos de Popayán. 1979;4:33-43.
8. Campbell J, Lamar W. The venomous reptiles of the western hemisphere. En: The Herptile. New York: Cornell University; 2004. p. 422.
9. Cañas CA, Castro-Herrera F, Castaño-Valencia S. Clinical syndromes associated with Viperidae family snake envenomation in southwestern Colombia. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2021;115:51-6. <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa081>
10. Carrasco PA, Mattoni CI, Leynaud GC, Scrocchi GJ. Morphology, phylogeny and taxonomy of South American bothropoid pitvipers (Serpentes, Viperidae). Zool Scr. 2012;41;2:109-24. <https://doi.org/10.1111/j.1463-6409.2011.00511.x>
11. Bucarechi F, De Capitani EM, Vieira RJ, Rodrigues CK, Zannin M, Da Silva NJ, et al. Coral snake bites (*Micrurus* spp.) in Brazil: A review of literature reports. Clin Toxicol. 2016;54;3:222-34. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1135337>
12. Wallach V, Williams KL, Boundy J. Snakes of the world. A catalogue of living and extinct species. Boca Ratón FL: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2014. p. 1209.

13. Lynch JD. El contexto de las serpientes de Colombia con un análisis de las amenazas en contra de su conservación. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas Físicas y Naturales*. 2012;36;140:435-49.
14. Sevilla-Sánchez M-J, Mora-Obando D, Calderón-Leyton JJ, Guerrero-Vargas JA, Ayerbe-González S. Accidente ofídico en el departamento de Nariño, Colombia: análisis retrospectivo (2008-2017). *Biomédica*. 2019;39;4:715-36.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.4830>
15. Bravo-Vega CA. Modelo matemático epidemiológico para estimar el sub-reporte de envenenamientos por serpientes en Colombia. Bogotá: Universidad de los Andes; 2015.
16. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal - Semana epidemiológica 52 de 2018. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2052.pdf>
17. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal Semana epidemiológica 52 de 2017. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2017%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2052.pdf>
18. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico Semanal - Semana epidemiológica 52 de 2019. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf
19. Organización Mundial de la Salud. Carga mundial de mordeduras de serpiente. Informe del Director General. Ginebra: Asamblea Mundial de Salud; 2018.
20. Ayerbe-González S, Otero L, Gálvez D, Paredes A. Estudio retrospectivo sobre ofidiotoxicosis en el departamento del Cauca. *Cuadernos Médicos de Popayán*. 1977;1:1-8.
21. Ayerbe-González S. Tratamiento del ofidismo en el departamento del Cauca, Colombia. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca*. 2001;3;1:20-6.
22. Ayerbe-González S, Latorre-Ledezma JP. Manual para la prevención y mejoramiento en la atención del paciente con accidente ofídico. Popayán; Gobernación del Departamento del Cauca, Secretaría Departamental de Salud; 2009.
23. Cuéllar-Gordo LC, Amador-Orozco B, Olivares-Goenaga G, Borré-Ortiz YM, Pinedo-Otálvaro J. Comportamiento epidemiológico del accidente ofídico en el Departamento del Magdalena, Colombia (2009-2013). *Rev Cienc Salud*. 2015;14:161-77.
<https://doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.02>
24. Gamarra-Vergara JR. Economía del departamento del Cauca: concentración de tierras y pobreza. Cartagena de Indias: Banco de la República; 2007. Disponible en: <http://repositorio.banrep.gov.co/handle/20.500.12134/1946>
25. Ministerio de Salud. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Fecha de consulta: 28 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/SIVIGILA.aspx>
26. Walteros D, Paredes A, León-Núñez LJ. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Accidente ofídico. Instituto Nacional de Salud. Bogotá: INS; 2014. Disponible en: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-vigilancia/sivigila/Protocolos_SIVIGILA/PRO_Accidente_Ofidico.pdf
27. Walteros D, Paredes A, León-Núñez LJ. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Accidente ofídico. Código:100. Instituto Nacional de Salud. Bogotá; 2017. Disponible en: http://www.dadiscartagena.gov.co/images/docs/saludpublica/vigilancia/protocolos/p2018/pro_accidente_ofidico_2018.pdf
28. Arroyave-Hoyos CL, Gallego H, Téllez-Mosquera J, Rodríguez-Buitrago JR, Aristizábal JJ, Mesa-Restrepo MB, *et al*. Guías para el manejo de urgencias toxicológicas. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2008. p. 348.
29. Cañas-Dávila CA, Castro-Herrera F, Castaño-Valencia RS. Serpientes venenosas: lecciones aprendidas desde Colombia. Primera edición. Santiago de Cali: Fundación Valle del Lili; 2016. p. 256.
30. Ángel-Mejía R. Serpientes: Mitos y realidades. Primera edición. Medellín: Universidad CES; 2017. p. 223.
31. SIBColombia. Sistema de Información sobre Biodiversidad de Colombia. Fecha de consulta: 13 de julio de 2020. Disponible en: <https://sibcolombia.net/>

32. GBIF. Global Biodiversity Information Facility. Colombia. Fecha de consulta: 23 de agosto de 2020. Disponible en: www.gbif.org/country/CO/summary
33. Ayerbe-González S, Arrieta-Guevara FM, Chantre-Ortiz CA, Coral-Plaza ER, Guerrero-Vargas JA. Catálogo de reptiles presentes en las colecciones de referencia y exhibición del Museo de Historia Natural de la Universidad del Cauca. Popayán: Taller Editorial de la Universidad del Cauca; 2007. p. 84.
34. Sanclemente-Paz E. Lesiones renales por toxinas animales, algunas enfermedades infecciosas y parasitarias en el trópico. Influencia del cambio climático. Santiago de Cali: Gráficas Santa María; 2017. p. 176.
35. Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Geoportal. Fecha de consulta: 25 de julio de 2020. Disponible en: <http://geoportal.igac.gov.co/>
36. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Censo general, 2005. Fecha de consulta: 18 de abril de 2020. Disponible en: www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-general-2005-1
37. Folleco-Fernández AJ. Taxonomía del complejo *Bothrops asper* (serpientes: viperidae) en el sudoeste de Colombia. Revalidación de la especie *Bothrops rhombeatus* (García, 1896) y descripción de una nueva especie. Rev Noved Colomb. 2010;1;10:33-70.
38. Ayerbe-González S. Ofidismo en el departamento del Cauca, Colombia. Epidemiología, etiología, clínica y complicaciones. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2000;2;4:21-7.
39. Otero-Patiño R, Silva-Haad JJ, Baranoa-Acevedo MJ, Toro-Castaño MF, Quintana-Castillo JC, Díaz-Cadavid A, et al. Accidente bothrópico en Colombia: estudio multicéntrico de la eficacia y seguridad de Antivipmyn-Tri®, un antiveneno polivalente producido en México. Iatreia. 2007;20;3:244-62. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.07.001>
40. Ministerio de la Protección Social. Vigilancia en salud pública del accidente ofídico en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2004. p. 1-2.
41. Pineda D, Ghotme K, Aldeco ME, Montoya P. Accidentes ofídicos en Yopal y Leticia, Colombia, 1996-1997. Biomédica. 2002;22:14-21. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v22i1.1135>
42. Cañas-Dávila CA. Mordeduras por serpientes venenosas en el Valle del Cauca. Carta de la Salud. 2013;205:1-4.
43. Márquez-Gómez MA, Gómez-Díaz GM. Accidente ofídico en el departamento de Sucre, Colombia. NOVA. 2015;13;14:39-46.
44. Snow JW, Furbee RB. Snakebite envenomation in Central and South America. En: Brent J, Burkhardt K, Dargan P, Hatten B, Mégarbane B, Palmer R, et al., editors. Critical Care Medicine and Toxicology. Springer Nature Switzerland; 2016. p. 1-6. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2>
45. Sasa M, Vázquez S. Snakebite envenomation in Costa Rica: A revision of incidence in the decade 1990-2000. Toxicon. 2003;41:19-22. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(02\)00172-1](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(02)00172-1)
46. León-Núñez LJ. Informe final del evento accidente ofídico Colombia, año 2014. Proceso vigilancia y análisis del riesgo en salud pública informe. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014. p. 1-28. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informe-final-evento-ofidico-2014.pdf>
47. León-Núñez LJ. Informe del evento accidente ofídico, Colombia, 2016. Proceso vigilancia y análisis del riesgo en salud pública informe. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2016.
48. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública accidente ofídico. Proceso vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014.
49. Heredia-Melo DC, Paredes-Medina AE. Informe final del evento accidente ofídico en Colombia hasta el décimo tercer periodo epidemiológico 2010. Proceso vigilancia y análisis del riesgo en salud pública informe. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2010. p. 1-22.
50. Heredia D. Informe anual de accidente ofídico, 2009. Proceso vigilancia y análisis del riesgo en salud pública informe; Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2009. p. 1-17.
51. León-Núñez LJ. Informe final del evento accidente ofídico, Colombia, 2015. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2015.

52. Paredes-Medina AE. Informe del evento accidente ofídico final año 2012. Proceso vigilancia y análisis del riesgo en salud pública informe. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2012. p. 1-22. Fecha de consulta: 4 de agosto de 2020. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe de Evento Epidemiológico/ACCIDENTE OFIDICO 2012.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiol%C3%B3gico/ACCIDENTE%20OFIDICO%202012.pdf)
53. Otero-Patiño R. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of *Bothrops asper* bites. *Toxicon*. 2009;54;7:998-1011. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.07.001>
54. Instituto Nacional de Salud. Protocolo para la vigilancia y control de accidente ofídico, 2011. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2011. p. 1-21.
55. Zambrano-Ospina ÁM. Accidente ofídico como evento de interés en salud pública en Colombia: aportes al diseño de estrategias de gestión. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2012. p. 1-2.
56. Cañas-Dávila CA, Castro-Herrera F, Castaño-Valencia RS. Serpientes venenosas: lecciones aprendidas desde Colombia. Primera edición. Santiago de Cali: Prensa Moderna; 2016. p. 256.
57. Mora-Obando D, Salazar-Valenzuela D, Pla D, Lomonte B, Guerrero-Vargas JA, Ayerbe S, et al. Venom variation in *Bothrops asper* lineages from North-Western South America. *J Proteomics*. 2020;229:19. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103945>
58. Ayerbe S, Tidwell MA, Tidwell M. Observaciones sobre la biología y comportamiento de la serpiente coral "Rabo de aji" (*Micrurus mipartitus*). *Rev Noved Colomb*. 1990;2:30-41.
59. Pitalua-L Y, Rengifo-M JT, Rivas-A L. Aportes a la distribución del género *Micrurus* (Serpentes: Elapidae) en el departamento del Chocó, Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Animales*. 2018;10;2:131-42. <https://doi.org/10.24188/recia.v10.n2.2018.649>
60. Otero R, Tobón GS, Gómez LF, Osorio R, Valderrama R, Hoyos D, et al. Accidente ofídico en Antioquia y Chocó. *Acta Médica Colombiana*. 1992;17;4:229-49.
61. Instituto Nacional de Salud. Suero antiofídico polivalente. Fecha de consulta: 8 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/Produccion/Paginas/Suero-antiofideo-polivalente.aspx>
62. Gil-Alarcón G, Sánchez-Villegas M del C, Reynoso VH. Tratamiento prehospitalario del accidente ofídico: revisión, actualización y problemática actual. *Gac Med Mex*. 2011;147;3:195-208.

Original article

***Streptococcus pneumoniae* serotype 3 genotypes in invasive isolates from Colombia**

Zonia Katerin Alarcón, Carolina Duarte, Olga Sanabria, Jaime Moreno
Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 is an important cause of pneumonia, bacteremia, and meningitis.

Objective: To establish the circulating genotypes of *S. pneumoniae* serotype 3 isolates recovered from the invasive disease between 1994 to 2015 in Colombia.

Materials and methods: Of the 365 *S. pneumoniae* serotype 3 isolates recovered through the laboratory national surveillance program, 117 isolates were analyzed. Pulsed-field gel electrophoresis was used for genotyping, and multilocus sequence typing was determined in representative isolates.

Results: The frequency of this serotype increased from 2.7% between 1994 and 1998 to 9.1% between 2011 and 2015 ($p=0.000$); 91.7% of the isolates showed a genetic similarity greater than 77% and were related to the Netherlands³-31 (PMEN31) clone CC180. Several subtypes were identified, two of which showed antimicrobial resistance.

Conclusion: In Colombia, the pneumococcal population of the capsular type 3 shows a continuous and homogeneous circulation relating to the clonal group ST-180.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; electrophoresis, gel, pulsed-field; Colombia.

Genotipos del serotipo 3 de *Streptococcus pneumoniae* en aislamientos invasivos en Colombia

Introducción. El serotipo 3 de *Streptococcus pneumoniae* es una causa importante de neumonía, bacteriemia y meningitis.

Objetivo. Establecer los genotipos circulantes de aislamientos del serotipo 3 de *S. pneumoniae* recuperados de muestras de enfermedad invasiva de 1994 a 2015 en Colombia.

Materiales y métodos. Se analizaron 117 de los 365 aislamientos del serotipo 3 de *S. pneumoniae* recuperados del programa nacional de vigilancia por el laboratorio. El genotipo se estableció con electroforesis en gel de campo pulsado y la tipificación se llevó a cabo mediante secuenciación multilocus en aislamientos representativos.

Resultados. La frecuencia de este serotipo aumentó de 2,7 % entre 1994 y 1998 a 9,1 % entre 2011 y 2015 ($p=0,000$). El 91,7 % de los aislamientos evidenció una similitud genética superior al 77 % y se relacionó con el clon CC180 de Netherlands³-31 (PMEN31). Se identificaron varios subtipos, dos de los cuales mostraron resistencia a los antimicrobianos.

Conclusión. En Colombia, la población neumocócica del tipo capsular 3 tiene una circulación continua y homogénea relacionada con el grupo clonal ST-180.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*; Colombia; electroforesis en gel de campo pulsado; Colombia.

Streptococcus pneumoniae causes serious invasive diseases such as pneumonia and meningitis in young children worldwide (1). In 2015, the worldwide mortality rate due to *S. pneumoniae* was 45 deaths per 100,000 children from one to 59 months. A global study of the burden of *S. pneumoniae* disease in children estimated 294,000 cases for the Americas during the period 2010 to 2015, of which 5,700 died, however, an average annual reduction of 8% in deaths was observed related to the use of pneumococcal conjugate vaccines (2).

Pneumococcal capsule allows the bacterium to be classified in more than 100 serotypes according to its antigenic composition (3). *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 is characterized by its high virulence, great invasive capacity, high mortality, and susceptibility to clinical antibiotics (4). Molecular typing studies of *S. pneumoniae* serotype 3 have shown low genetic diversity among the isolates, which is associated with the short duration of nasopharyngeal carriage and its propensity to cause an invasive infection (5). Molecular characterization has

Received: 05/02/2020

Accepted: 27/01/2021

Published: 27/01/2021

Citation:

Alarcón ZK, Duarte C, Sanabria O, Moreno J. *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 genotypes in invasive isolates from Colombia. Biomédica. 2021;41:338-46.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.5407>

Corresponding author:

Jaime Moreno, Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Calle 26 N° 51-20 CAN, Bogotá, D.C., Colombia
Telephone: (571) 220 7700, extension 1421
jmoreno@ins.gov.co

Author contributions:

Carolina Duarte: Conception and design of the study
Jaime Moreno and Zonia Katerin Alarcón: Conception and design of the study and statistical analysis
All authors participated in the acquisition of data and the drafting and revision of the manuscript.

Funding:

This study was funded by the Colombian *Instituto Nacional de Salud* and the Pan American Health Organization.

Conflicts of interest:

The authors of this paper declare that they have no conflicts of interest.

enabled the identification of the Netherlands³-31(PMEN31) clone CC180 as the predominant lineage for this serotype (6,7) demonstrating its distribution and clonality in different parts of the world such as Japan (8), Denmark (9), North America (10), South America (11), and South Africa (12).

Since 1994, Colombia has been monitoring the distribution of serotypes and antimicrobial susceptibility of invasive diseases isolates recovered from children under five years old. This program was extended in 1996 to the general population, thus forming a single national surveillance program that is part of the Latin America Network Surveillance System for the Bacterial Agents Responsible for Pneumonia and Meningitis (SIREVA II) project (13,14). Based on reports from 2006 to 2018, *S. pneumoniae* type 3 in Colombia represents 6.37% of isolates recovered in children under 5 years old and 10.77% in adults (15). Published data describing the distribution of serotypes during 2000 and 2010 consigned that serotype 3 was associated with 5.5% (98/1,775) invasive isolates and presented an increasing frequency of 4.4% in the years 2007 to 2008 to 7.2% from 2009 to 2010 ($p=0.01$) (16). Colombia adopted the PCV10 universal vaccination in 2011 in a 2 + 1 scheme at 2, 4, and 12 months for children less than one-year-old through the public health system (17).

The aim of this study was to establish the genetic relationships of *S. pneumoniae* serotype 3 isolates causing invasive diseases recovered from 1994 to 2015 to provide information and knowledge about the structure of the population.

Materials and methods

From 1994 to 2015, we recovered 365 *S. pneumoniae* serotype 3 invasive isolates from laboratory surveillance. The isolates were typified using the Quellung reaction and the antimicrobial susceptibility to penicillin, ceftriaxone, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, vancomycin, erythromycin, and tetracycline was determined by both the disk diffusion method (Kirby-Bauer) and broth microdilution to determine minimal inhibitory concentrations (MIC) according to the criteria of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines for each year (18). Isolates were sent mainly from Bogotá (44.4%), Antioquia (21.4%), and Valle del Cauca (9.3%), and the remaining 21.1% from other 20 political divisions.

We calculated a representative sample of the 365 isolates with the formula for the point estimate of prevalence assuming a prevalence of 50%, a maximum expected difference of 15% ($\pm 7.5\%$), and an alpha error of 5%. The representative sample was 117 isolates, of which 95 were randomly selected proportionally to the frequencies observed in each year and 22 that presented resistance to at least one antibiotic.

Genotyping was carried out by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) using the *Sma*I restriction enzyme. The R6 strain and 12 international clones of the Pneumococcal Molecular Epidemiology Network (PMEN) including the Netherlands³-31(PMEN31) clone CC180 were used as controls (6,19). The electrophoretic patterns were analyzed using the GelCompar program for generating dendrograms and $\geq 75\%$ genetic similarity was assumed for the definition of clonality (19). Five isolates were selected according to the analysis of the dendrogram generated by PFGE for molecular typing by multilocus sequence typing (MLST) performed following the protocol of Enright, *et al.* (20). The sequence type of each isolate was determined using the software available on the MLST website (<https://pubmlst.org/spneumoniae/>).

Statistical analysis

We made a descriptive analysis. Variables were described using relative or absolute frequencies of the demographic and clinical variables of the *S. pneumoniae* serotype 3 isolates. For the frequency of serotype 3, the data were grouped into four periods, two of five years: 1994-1998, 1999-2003, and two of six years: 2004-2009, 2010-2015. The relationships or associations between the variables were evaluated using the χ^2 or Fisher's test. An association was considered significant if it had a value of $p \leq 0.05$. The Epi-Info 7 statistical program was used.

Results

The 365 isolates of serotype 3 represented 6.1% of the total isolates received during the period under study; their distribution over time periods is shown in table 1. We observed a significant difference in the frequency of serotype 3 isolates, which increased from 2.7% (20/741) in 1994-1998 to 9.1% (223/2,448) in 2010-2015 ($p=0.000$). In children under five years the frequency was 3.3% (30/902) while in patients over 50 it was 11.9% (173/1,449). The main diagnosis of patients with serotype 3 was pneumonia ($n=132$, 36.2%) followed by sepsis ($n=100$, 27.4%). From all the pneumonia cases, serotype 3 was identified in 6.5% (132/2030) of them, and in sepsis cases, it was recovered in 9.5% (100/1,404) (table 1).

As regards the seven antibiotics evaluated, the 365 isolates were susceptible to penicillin, ceftriaxone, and vancomycin. Twenty-two isolates were resistant to at least one antibiotic (chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, erythromycin, and tetracycline), four of which had reduced susceptibility to penicillin (MIC=0.125 $\mu\text{g/ml}$) and six were multi-resistant (to chloramphenicol, erythromycin, and tetracycline) (table 2).

From the 117 isolates characterized by PFGE, 107 (91.4%) were grouped in electrophoretic pattern A with 13 subtypes (A1-A13), they had genetic similarity greater than 77%, and were related to the Netherlands³-31-ST-180 clone (table 2 and supplementary figure). Subtype A1 grouped 35/107 (32.7%) isolates with a 98% similarity of which 26/35 (74.2%) were recovered between 2010 and 2015 mainly from patients with pneumoniae ($n=12$, 34.2%) and adults over 50 years ($n=13$, 37.1%). Only one isolate showed reduced susceptibility to penicillin.

As regards subtype A2, 26/107 (24.3%) isolates had a 96.7% genetic similarity and were recovered mainly in the last two periods under study: 2004-2015 ($n=21$, 80.7%) from patients over 50 years old ($n=12$, 46.2%) with pneumonia diagnosis ($n=10$, 38.4%) and one isolate showed reduced susceptibility to penicillin.

Table 1. Distribution of and *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 isolates recovered from surveillance in Colombia, 1994-2015

<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Period (years)				Age groups (years)					Diagnosis					
		1994-1998	1999-2003	2004-2009	2010-2015	<2	2-5	6-19	20-49	>50	ND	MBA	Pneumonia	Sepsis	Other	ND
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Serotype 3, (n)	365	20 (5.5)	36 (9.9)	86 (23.6)	223 (61.1)	56 (15.3)	30 (8.2)	33 (9.0)	53 (14.5)	173 (47.4)	20 (5.5)	69 (18.9)	132 (36.2)	100 (27.4)	35 (9.6)	29 (7.9)
All serotypes, (n)	5,985	741 (12.4)	1,010 (16.9)	1,786 (29.8)	2,448 (40.9)	1,638 (27.4)	902 (15.1)	751 (12.5)	1,051 (17.6)	1,449 (24.2)	194 (3.2)	1,758 (29.4)	2,030 (33.9)	1,404 (23.5)	424 (7.1)	369 (6.2)
Serotype 3/all serotypes (%)	6.1	2.7	3.6	4.8	9.1	3.4	3.3	4.4	5.0	11.9	10.3	3.9	6.5	7.1	8.3	7.9

MBA: Bacterial meningitis, ND: No data

Table 2. Distribution of the restriction patterns of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 isolates received in the surveillance program in Colombia, 1994-2015

Pattern PFGE	n	Period (years)				Age groups					Diagnosis				Antimicrobial sensitivity							ST			
		1994- 1998	1999- 2003	2004- 2009	2010- 2015	<2	3- 5	6- 19	20- 49	>50	ND	MBA	Pneumonia	Sepsis	Others	ND	Susceptible	RSP	Resistance				Multi- resistance		
		Chlor	STX	Ery	Te																				
A	107	6	12	23	66	22	14	7	15	43	6	23	40	25	12	7	89	2	7	2	7	13	5		
Sub- Patterns A	A1	35	1	2	6	26	4	6	1	8	13	3	9	12	10	1	3	34	1	0	0	0	0	0	180
	A2	26	2	3	11	10	5	4	2	2	12	1	5	10	6	5		25	1	0	0	0	0	0	180
	A3	8		3	1	4	3		1		3	1		4	3	1		8	0	0	0	0	0	0	-
	A4	8				8	1				6	1	1	4	2		1	0	0	7	0	6	8	5	180
	A5	7		2	1	4	2		2	2	1		1	3	1	2		0	0	0	2	1	4	0	180
	A6	5				5		2		1	2			3		1	1	5	0	0	0	0	0	0	9162
	A7	4			1	3	2			1	1		2			1	1	4	0	0	0	0	0	0	-
	A8	4	1	1		2					4			1	1	1	1	3	0	0	0	0	1	0	-
	A9	3	1		1	1	1			1	1		1	1			3	0	0	0	0	0	0	0	-
	A10	3	1		2		2	1					2	1			3	0	0	0	0	0	0	0	-
	A11	2		1		1	1		1				2				2	0	0	0	0	0	0	0	-
	A12	1			1		1		1				1				1	0	0	0	0	0	0	0	-
	A13	1			1	1							1	1			1	0	0	0	0	0	0	0	-
B		3	1	1		1	1			1	1		2	1			0	1	0	1	0	3	1		-
C		2			2						2			1			1	1	0	0	0	0	0	0	-
D		2			2	1					1			2			2	0	0	0	0	0	0	0	-
NR		3	1		1	1	1	1	1			1	2				3	0	0	0	0	0	0	0	-
Total n		117	8	13	24	72	25	14	8	17	46	7	26	44	27	12	8	95	4	7	3	7	16	6	ST: 180 9162

MBA: Bacterial meningitis; ND: No data; NR: Not related; RSP: reduced susceptibility to penicillin; Chlor: Chloramphenicol; STX: Trimetoprim-sulfamethoxazole; Ery: Erythromycin; Te: Tetracycline, ST: Sequence type

Subtype A3 with 8/107 (7.4%) isolates had a 96.8% genetic similarity. All the isolates were susceptible to the antibiotics evaluated.

Subtype A4 was found in 8/107 (7.4%) isolates with a 100% similarity, mostly recovered from 2010 to 2015 of adults over 50 years (n=6, 75%) and patients with pneumonia (n=4 50%). Three isolates had resistance to two antibiotics (two to chloramphenicol and tetracycline and one to erythromycin and tetracycline) while five isolates (62.5%) were multiresistant to chloramphenicol, erythromycin, and tetracycline. The isolates were recovered in different political divisions.

Subtype A5 was identified in 7/107 (6.5%) isolates with a 93% genetic similarity; all of them were resistant to at least one of the antibiotics evaluated.

Subtype A6 grouped 5/107 (4.6%) isolates with a 91% similarity. Subtypes A7-A13 were identified in 18/107 (16.8%) isolates, all of which were susceptible to the antibiotics. One isolate of subtypes A1, A2, A4, A5, and A6 was selected by MLST. ST180 was identified in subtypes A1, A2, A4, and A5. In A6, the isolate was related to ST-9162, a single locus variant in the *aroE* allele of ST-180 (supplementary figure).

Discussion

In Colombia, serotype 3 represents 6.1% of isolates recovered from invasive diseases, most are susceptible to antibiotics for clinical use and were isolated mainly from patients over 50 years. The molecular typing of the isolates characterized in this study showed genetic homogeneity related to the Netherlands3-31/ST180 clone.

Data analyses of SIREVA II reports from 2000 to 2014 (21) was performed to establish the frequencies of serotype 3 in the region. According to the

analysis, Brazil (7.35%), Chile (5.42%), and México (5.23%) presented similar frequencies as those found in Colombia. Higher serotype 3 frequencies were observed in Uruguay (10.81%) and Costa Rica (10.32%) while lower frequencies were detected in Guatemala (1.42%) and Honduras (0.74%). A recent meta-analysis to establish epidemiological data in pediatric pneumococcal pneumonia in Latin America from 2000 to 2016 showed low frequencies in Paraguay (0.8%) and Chile (0.9%) and high frequencies in Uruguay (6.5%) and Venezuela (8.1%) (22).

In the United States, the frequency of pneumococcal disease associated with serotype 3 before the introduction of PCV13 was 4% in children and 9% in adults (23). In European countries such as Italy, serotype 3 was the most frequent in patients above the age of 45 years accounting for 17.3% of the isolates (24). In Spain, from 2010 to 2013, serotype 3 was one of the most frequent invasive disease serotypes with 12% of isolates recovered from children under five years old and 18% from children over five years old (25) while in Japan, it was the main serotype with a frequency of 14.7% in isolates recovered from adults between 2006 and 2014 (26).

In this study, *S. pneumoniae* serotype 3 isolates were recovered mainly from patients older than 50 years old (table 1), which is similar to findings from other countries that reported the highest frequency in older adults. Similarly, serotype 3 was recovered most frequently in patients diagnosed with pneumonia (table 1) in agreement with findings from other studies (27,28). Capsular type 3 has been associated with complicated pneumonia, empyema, and necrotizing pneumonia with high mortality rates in children over five years old and adults (27,29,30). The second most frequent diagnosis associated with the isolates was sepsis. Sepsis occurs in approximately 30% of cases of community-acquired pneumonia (31) and serotype 3 has been independently associated with septic shock in patients with pneumococcal pneumonia (32). This finding could be related to the ability of capsular type 3 to produce high concentrations of capsular polysaccharides to overcome host immunity and proliferate more efficiently than other pneumococcal serotypes (28).

Streptococcus pneumoniae serotype 3 is characterized as susceptible to most antimicrobials for clinical use (4). In this study, four (1.1%) isolates were reduced susceptibility to penicillin (MIC=0.125 - 0.250 µg/ml). Penicillin resistance is related to modifications in the amino acid motifs conserved in penicillin-binding proteins encoded by the *pbp1a*, *pbp2b*, and *pbp2x* genes (33). Alterations in the *pbp2x* gene have been identified in serotype 3 isolates with intermediate penicillin resistance (34). Additionally, a serotype 3 penicillin-resistant isolate (MIC=1 µg/ml) was generated by genetic recombination of the capsule locus 3 of a susceptible isolate with the Taiwan23F-15 ST-242 clone (35).

We found six multiresistant isolates to tetracycline, chloramphenicol, and erythromycin. Resistance to these antibiotics has mainly been associated with the *tetM*, *cat*, and *ermB/Mefe* genes, respectively (7,8,36), usually located on mobile genetic elements such as Tn916 and Tn5253 (37). Future studies are necessary to determine if these mobile elements are present in these isolates.

In Colombia, genetic homogeneity was observed in the serotype 3 isolates related to the Netherlands³-31-ST-180 clone. ST-180 is the most frequent typing for serotype 3 and is characterized by its susceptibility to antibiotics for clinical use and its wide geographical distribution (8,10,11,20). Although ST-180 is still the most common, other clonal groups such as ST-458 have also been reported for this capsular type, which is the predominant lineage

in the serotype 3 isolates recovered in South Africa (12), as well as ST-4909, which is the second most frequent sequence type in Mexican isolates (38), and ST-260, which was found in 41.9% of serotype 3 isolates in Spain (39). Additionally, as a result of possible capsular switching events, the presence of capsular type 3 has been reported in other clones of worldwide distribution including Spain^{23F}-1-3, Taiwan^{23F}-15-3, Poland^{6B}-20-3, Portugal^{19F}-21-3, Spain^{23F}-1-3, Netherlands¹⁴-35-3, Netherlands¹⁵-37-3, and Netherlands^{7F}-39-3 (<https://pubmst.org/spneumoniae/>).

In spite of the clonality of the isolates of serotype 3, we observed variability in electrophoretic patterns that allowed subdivision into subtypes. The subtype A1 contained the isolates recovered in the last study period, which suggests that this subtype is the one currently circulating and should be evaluated if it presents genetic differences favoring its dispersion and successful behavior. Subtypes A4 and A5 contained antibiotic-resistant isolates and were recovered in recent years. This finding suggests possible genetic recombination events through the acquisition of mobile genetic elements conferring resistance mechanisms (7). These subtypes may represent emerging clonal lineages that could diminish the therapeutic options against invasive pneumococcal disease associated with this capsular type. Based on the whole-genome analysis, recently, Azarian, *et al.*, described 3 lineages for ST180: Clade I α , clade I β , and clade II. Clade II is an emerging lineage that is increasing its population size and prevalence of antibiotic resistance by the acquisition of Tn916 (40). The subtypes A4 and A5 found in this study may be related to this lineage due to its phenotypic and genotypic characteristics.

The global pneumococcal sequencing project (GPS, <http://www.pneumogen.net/gps/>) analyzed 20,027 *S. pneumoniae* genomes and defined 621 global pneumococcal sequence clusters (GPSC) of which only the GPSC12 included susceptible and resistant isolates expressing serotype 3 and ST180 (41). Here we did not perform whole-genome sequencing to define the GPSC of isolates, however, we expect to perform this type of analysis in this pneumococcal population in the future.

Our study limitations include the passive surveillance of bacterial meningitis and pneumonia, as not all cases can be detected, but it is sustainable over time and it provides an overview of the general distribution of isolates, as well as important information for monitoring serotypes associated with invasive pneumococcal disease circulating in the country.

The present study described the genetic characteristics of the invasive serotype 3 isolates in the pneumococcal population in Colombia. It demonstrated their clonality and identified predominant subtypes in the most recent sample period, which may represent important lineages with antimicrobial-resistant characteristics. Therefore, it is necessary to carry out continuous monitoring and additional studies to determine the evolution and impact of *S. pneumoniae* serotype 3 isolates.

Acknowledgments

To the public health laboratories for sending the isolates and to Elizabeth Castañeda and Clara Inés Agudelo for the revision of the manuscript.

References

1. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-20.
2. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: Global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e744-57.
3. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal capsules and their types: Past, present, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:871-99.
4. McAllister LJ, Ogunniyi AD, Stroehner UH, Leach AJ, Paton JC. Contribution of serotype and genetic background to virulence of serotype 3 and serogroup 11 pneumococcal isolates. *Infect Immun*. 2011;79:4839-49.
5. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:83-93.
6. Mcgee L, McDougal L, Zhou J, Spratt BG, Tenover FC, George R, et al. Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* defined by the pneumococcal molecular epidemiology network. *J Clin Microbiol*. 2001;39:2565-71.
7. Croucher NJ, Mitchell AM, Gould KA, Inverarity D, Barquist L, Feltwell T, et al. Dominant role of nucleotide substitution in the diversification of serotype 3 pneumococci over decades and during a single infection. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003868.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003868>
8. Isozumi R, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maniwa K, et al. Molecular characteristics of serotype 3 *Streptococcus pneumoniae* isolates among community-acquired pneumonia patients in Japan. *J Infect Chemother*. 2008;14:258-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574666>
9. Slotved HC, Dalby T, Hoffmann S. Multilocus sequence types of invasive pneumococcal isolates from Danish infants (0-90 days) 2003-2013. *BMC research notes*. 2015;8:1-4.
10. Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE, Wedel S, Boxrud DJ, González AL, et al. Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002. *J Clin Microbiol*. 2006;44:999-1017.
11. Caierão J, Hawkins P, Sant'anna FH, Da Cunha GR, D'Azevedo PA, McGee L, et al. Serotypes and genotypes of invasive *Streptococcus pneumoniae* before and after PCV10 implementation in southern Brazil. *PLoS ONE*. 2014;9:e111129.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111129>
12. Mothibeli KM, Du Plessis M, von Gottberg A, De Gouveia L, Adrian P, Madhi SA, et al. An unusual pneumococcal sequence type is the predominant cause of serotype 3 invasive disease in South Africa. *J Clin Microbiol*. 2010;48:184-91.
13. Di Fabio JL, Homma A, De Quadros C. Pan American Health Organization epidemiological surveillance network for *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 1997;3:131-3.
14. Pan American Health Organization. Regional Report of SIREVA II, 2009. Data by country and by age groups on the characteristics of the isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*, in bacterial invasive processes. Washington D.C.; 2010. <http://bit.do/InfoSIREVA2009>
15. Instituto Nacional de Salud. Laboratory surveillance of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* Colombia 2006-2017 Directorate Networks in Public Health Sub directorate National Reference Laboratory Microbiology Group. Bogotá; 2018. [www.ins.gov.co/buscador-even-tos/Informacin de laboratorio/Vigilancia por Laboratorio de S. pneumoniae 2006-2017.pdf](http://www.ins.gov.co/buscador-even-tos/Informacin%20de%20laboratorio/Vigilancia%20por%20Laboratorio%20de%20S.%20pneumoniae%202006-2017.pdf)
16. Parra EL, Ramos V, Sanabria O, Moreno J. Serotype and genotype distribution among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Colombia, 2005-2010. *PLoS ONE*. 2014;9:2005-10.
17. Castañeda-Orjuela C, Hoz-Restrepo FD. How cost effective is switching universal vaccination from PCV10 to PCV13? A case study from a developing country. *Vaccine*. 36:5766-73. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.078>
18. Clinical Laboratory Standards Institute. M100-S25 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement, PA: Clinical Laboratory Standards Institute. 2015;35:84-8

19. Vela MC, Fonseca N, Fabio JL di, Castañeda E. Presence of international multiresistant clones of *Streptococcus pneumoniae* in Colombia. *Microb Drug Resist*. 2001;7:153-64.
20. Enright MC, Spratt BG. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: Identification of clones associated with serious invasive disease. *Microbiology*. 1998;144:3049-60.
21. 21. Pan American Health Organization. Regional Report of SIREVA II, 2000-2015. Data by country and by age groups on the characteristics of the isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*, in bacterial invasive processes. 2018. <http://bit.do/InfoSIREVA2000-2015>
22. Bardach AE, Rey-Ares L, Calderón-Cahua M, Ciapponi A, Cafferata ML, Cormick G, *et al*. Burden of culture-confirmed pediatric pneumococcal pneumonia in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *Value Health Reg Issues*. 2017;14:41-52. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2017.04.004>
23. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, *et al*. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: Analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:301-9.
24. Nieddu F, Moriondo M, De Vitis E, Ricci S, Indolfi G, Resti M, *et al*. PCV13 serotype decrease in Italian adolescents and adults in the post-PCV13 era: Herd protection from children or secular trend? *Vaccine*. 2017;35:154450. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.064>
25. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, *et al*. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine*. 2014;32:2553-62.
26. Shoji H, Maeda M, Takuma T, Niki Y. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult respiratory tract infections in nationwide Japanese surveillances from 2006 to 2014. *J Infect Chemother*. 2017;23:538-44. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.05.003>
27. Grabenstein JD, Musey LK. Differences in serious clinical outcomes of infection caused by specific pneumococcal serotypes among adults. *Vaccine*. 2014;32:2399-405. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.096>
28. Syrogiannopoulos GA, Michoula AN, Tsimitselis G, Vassiou K, Chryssanthopoulou DC, Grivea IN. Pneumonia with empyema among children in the first five years of high coverage with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis (Lond)* 2016;48:74953.
29. Fletcher MA, Schmitt HJ, Syrochkina M, Sylvester G. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: Global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:879-910.
30. Silva-Costa C, Brito MJ, Pinho MD, Friães A, Aguiar SI, Ramirez M, *et al*. Pediatric complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 in 13-valent pneumococcal conjugate vaccinees, Portugal, 2010-2015. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1307-14.
31. Feldman C, Anderson R. Pneumonia as a systemic illness. *Curr Op Pulm Med*. 2018;24:237-43.
32. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Liñares J, *et al*. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: Host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax*. 2010;65:77-81.
33. Barcus VA, Ghanekar K, Yeo M, Coffey TJ, Dowson CG. Genetics of high level penicillin resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *FEMS Microbiol Lett*. 1995;126:299-303.
34. Ubukata K, Chiba N, Hanada S, Morozumi M, Wajima T, Shouji M, *et al*. Serotype changes and drug resistance in invasive pneumococcal diseases in adults after vaccinations in children, Japan, 2010-2013. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1956-65.
35. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, Iwata S, Ubukata K. Genome evolution to penicillin resistance in serotype 3 *Streptococcus pneumoniae* by capsular switching. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:1-6.
36. Ramos V, Duarte C, Díaz A, Moreno J. Mobile genetic elements associated with erythromycin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Colombia. *Biomédica*. 2014;34:209-16.
37. Mingoia M, Tili E, Manso E, Varaldo PE, Montanari MP. Heterogeneity of Tn5253-like composite elements in clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1453-9.

38. Echániz-Aviles G, Guerreiro SI, Silva-Costa C, Mendes CI, Carriço JA, Carnalla-Barajas MN, *et al.* *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 in México (1994 to 2017): Decrease of the unusual clonal complex 4909 Lineage following PCV13 introduction. *J Clin Microbiol.* 2019;57:e01354-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01354-18>
39. Domenech A, Ardanuy C, Calatayud L, Santos S, Tubau F, Grau I, *et al.* Serotypes and genotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing pneumonia and acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:487-93.
40. Azarian T, Mitchell PK, Georgieva M, Thompson CM, Ghouila A, Pollard AJ, *et al.* Global emergence and population dynamics of divergent serotype 3 CC180 pneumococci. *PLoS Pathog.* 2018;14:e1007438. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007438>
41. Gladstone RA, Lo SW, Lees JA, Croucher NJ, van Tonder AJ, Corander J, *et al.* International genomic definition of pneumococcal lineages, to contextualise disease, antibiotic resistance and vaccine impact. *EBioMedicine.* 2019;43:338-46. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.04.021>

Brief communication

***Ixodes tropicalis* (Acari: Ixodidae) infesting a human and molecular detection of *Rickettsia bellii*, Colombia**

Juan C. Quintero¹, María L. Félix², José M. Venzal², Santiago Nava³

¹ Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias, Centauro, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Laboratorio de Vectores y Enfermedades Transmitidas, Facultad de Veterinaria, Centro Universitario Regional Litoral Norte, Universidad de la República del Uruguay, Salto, Uruguay

³ Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Estación Experimental Agropecuaria Rafaela, Santa Fe, Argentina

Introduction: *Ixodes tropicalis* is a little-known tick species reported parasitizing wild rodents only in Colombia and Perú.

Objective: To report a case of *I. tropicalis* infesting a human in the south of the metropolitan area of the Valle de Aburrá, Antioquia, Colombia, and to report the molecular detection of *Rickettsia bellii* in this species.

Materials and methods: The tick was identified using a morphological key and sequencing of tick mitochondrial 16S rRNA. Additionally, bacterial and protozoa pathogens were evaluated using PCR for the detection of *Rickettsia* spp., family Anaplasmataceae, *Borrelia* spp., and piroplasmid.

Results: We identified the tick as an *I. tropicalis* female according to Kohls, 1956, description and to partial 16S rRNA sequences showing a minimum of 5% divergencies compared to *Ixodes* sequences. We also detected the *gltA* gene of *R. bellii* in the tick with 99.87% of identity.

Conclusion: This is the first report in Colombia of a species of the *Ixodes* genus parasitizing a human and the first report of the detection of *R. bellii* in this tick species.

Keywords: *Ixodes*; *Rickettsia*; bacteria; disease vectors.

Infestación de *Ixodes tropicalis* (Acari: Ixodidae) en un humano y detección molecular de *Rickettsia bellii*, Colombia

Introducción. *Ixodes tropicalis* es una especie de garrapata poco conocida que se había reportado parasitando únicamente roedores silvestres en Colombia y Perú.

Objetivo. Reportar un caso de infestación por *I. tropicalis* en un ser humano del sur del área metropolitana del Valle de Aburrá (Antioquia) y reportar la detección molecular de *Rickettsia bellii* en esta especie.

Materiales y métodos. La garrapata se identificó usando claves morfológicas y mediante la secuenciación de su gen 16S ARNr mitocondrial. Además, se evaluó la presencia de agentes patógenos bacterianos y protozoos usando PCR para la detección de *Rickettsia* spp., la familia Anaplasmataceae, *Borrelia* spp. y piroplásmidos.

Resultados. La garrapata se identificó como una hembra de *I. tropicalis*, según la descripción de Kohls, 1956, y la secuencia parcial del gen 16S ARNr, la cual mostró una divergencia de mínimo 5 % en la comparación con las secuencias de *Ixodes*. Además, se detectó el gen *gltA* de *R. bellii* en esta garrapata con una similitud del 99,87 %.

Conclusión. Este es el primer reporte en Colombia de una especie del género *Ixodes* parasitando a un humano y el primer reporte de la detección de *R. bellii* en esta especie de garrapata.

Palabras clave: *Ixodes*; *Rickettsia*; bacterias; vectores de enfermedades.

Ticks are non-permanent ectoparasites with a worldwide distribution. With some exceptions, they are obligate hematophagous in both immature and adult stages that infest a great diversity of hosts including amphibians, reptiles, birds, and mammals (1). About 950 tick species have been recognized and are included in three families: Agasidae, Nuttalliellidae, and Ixodidae (2-4). Ticks are able to transmit bacteria (spirochetes and rickettsiae), protozoans, viruses, and nematodes, making them one of the most important vectors of pathogenic agents in public and veterinary health (5). Hard ticks of the Ixodidae family are also the host species of *Rickettsia* spp. of unknown pathogenicity such as *Rickettsia bellii* (6). This species has been detected in several species of *Amblyomma* and *Ixodes* genera (7-10).

Received: 07/05/2020

Accepted: 10/08/2020

Published: 29/10/2020

Citation:

Quintero JC, Félix ML, Venzal JM, Nava S. *Ixodes tropicalis* (Acari: Ixodidae) infesting a human and molecular detection of *Rickettsia bellii*, Colombia. Biomédica. 2021;41:347-52. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5464>

Corresponding author:

Juan Carlos Quintero, Grupo Ciencias Veterinarias Centauro, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Sede de Investigación Universitaria, Torre 2, Laboratorio 233, Medellín, Colombia
Teléfono: (323) 230 2447
juan.quintero@udea.edu.co

Author contributions:

All authors participated in the conceptualization, data curation, investigation, methodology, validation, visualization, and writing of the manuscript.

Funding:

This study received no funding.

Conflicts of interest:

The authors declare no financial or personal conflicts of interest regarding this report.

Ixodes tropicalis Kohls, 1956, was described from females collected from the wild rodents *Thomasomys nicefori* (as *Thomasomys aureus*) in Valdivia (Antioquia), and from *Dactylomys boliviensis* in San Juan, Tambopata, Sandia (Puno, Perú) (11). Later, immature ticks determined as *I. tropicalis* were reported infesting another wild rodent, *Nephelomys childi* (as *Oryzomys albigularis*), in the Valle de Pichindé (Valle del Cauca), and the Pichindé virus was isolated from them (12). However, this report of *I. tropicalis* should be considered doubtful because its larvae and nymph have not been formally described (2). Thus, the only *bona fide* records of *I. tropicalis* correspond to those of the original description (11).

This study aims to report a case of *I. tropicalis* infesting a human, as well as the molecular detection of *R. bellii* in the south of the metropolitan area of Valle de Aburrá (Antioquia).

Materials and methods

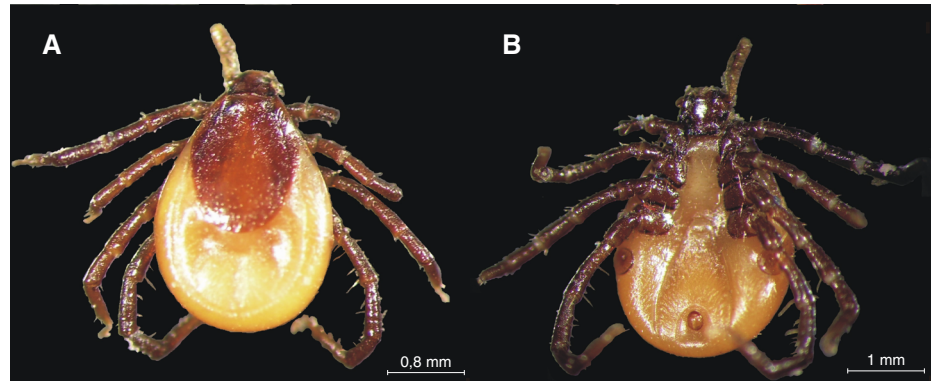
On March 18, 2018, a 59-year-old man was gardening at his house in La Tablaza, La Estrella (Antioquia) (6°07'02"N, 75°38'14"W; 1756m). Later, he was found parasitized by a tick in the abdomen umbilical region, which was removed, placed in 96% ethanol, and sent to *Universidad de Antioquia*. The classification of the tick was made following the description of Kohls, 1956 (11), with a stereomicroscope (Nikon SMZ1000™, Tokyo, Japan).

For molecular studies, the tick was longitudinally bisected using sterile scalpel blades and forceps, rinsed with distilled water to remove ethanol, and crushed with a homogenization pestle. The DNA was extracted using the commercial kit PureLink Genomic DNA Mini Kit™ (Invitrogen, Germany) following the manufacturer's instructions. DNA was tested by polymerase chain reaction (PCR) targeting the tick mitochondrial 16S rRNA gene (13) and *gltA* and *ompA* genes for *Rickettsia* spp., 16S rRNA gene of the family Anaplasmataceae, flagellin gene of *Borrelia* spp., and 18S rRNA gene of piroplasmid (14-18).

Results

The tick (a slightly engorged specimen) was identified as a female of *I. tropicalis* based on the following morphological characteristics: Idiosoma suboval, length from the tip of scapulae to the posterior margin of the body (excluding capitulum) 2.15 mm, width 1.66 mm; scutum, with numerous punctations, length 1.30 mm and width 1.15 mm; elevated lateral carinas extending from the scapulae to about the mid-length of the scutum; capitulum, porose areas large and semicircular in shape, separated by about the diameter of one, cornua short and rounded, palpal segment two a little longer than segment three, auricula large and posterolaterally directed; hypostome, broken at the base; coxa I of legs with moderately long internal spur and coxae I-IV with a conspicuous external spur; spiracular plate subcircular in shape (figure 1 A, B).

We amplified fragments of the mitochondrial 16S rRNA gene of the tick and *gltA* gene of *Rickettsia* and purified the amplicons using a PureLink Quick PCR Purification Kit™ (Invitrogen, Germany), which we sent to Macrogen (Seoul, Korea) for sequencing. We did not amplify the DNA of piroplasmid, *Borrelia* spp., Anaplasmataceae agents, and the *ompA* gene of *Rickettsia*. The partial sequence obtained for the 16S rRNA gene of the specimen determined as *I. tropicalis* (ca. 410 bp) diverged by more than 5% when compared to the remaining *Ixodes* sequences available at the Genbank.



Photography by José Manuel Venzal

Figure 1. Female of *Ixodes tropicalis*. A. Dorsal view; capitulum, porose areas large, and semicircular in shape. B. Ventral view; hypostome, broken at the base, coxa I with moderately long internal spur, and spiracular plate subcircular in shape. The specimen has been deposited in the “Tick Collection of Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Estación Experimental Agropecuaria INTA Rafaela”: (INTA2470).

The partial *gltA* (784 bp) sequence showed 99.87% (783/784 bp) of identity with the corresponding *R. bellii* sequences (GenBank accession numbers: CP000087, AY375161, U59716). The sequences generated in the study were deposited in the GenBank under the accession numbers MT158325 for the 16S rRNA gene of *I. tropicalis* and MT174170 for the *gltA* gene of *R. bellii*.

Discussion

Besides *I. tropicalis*, another ten species belonging to the genus *Ixodes* are currently recognized in Colombia: *Ixodes affinis* in Carnivora and Artiodactyla (19,20); *Ixodes auritulus* in Passeriformes (21); *Ixodes bocatorensis* in Rodentia (22); *Ixodes boliviensis* in Didelphimorphia and Carnivora (20,23,24); *Ixodes montoyanus* in Artiodactyla (25,26); *Ixodes lasallei* in Rodentia (22,26,27); *Ixodes luciae* in Didelphimorphia (28); *Ixodes pararicinus* in Artiodactyla (19,29); *Ixodes tapirus* in Perissodactyla (11), and *Ixodes venezuelensis* in Rodentia (30). The records of *Ixodes fuscipes* (31) and *Ixodes brunneus* (23) for Colombia are currently considered not valid because the taxonomic status of the specimens assigned to these taxa is undetermined (32, 33).

Most of these species do not infest humans. Only *I. boliviensis*, *I. brunneus*, and *I. pararicinus* were occasionally found infesting humans (34). For Colombia, ten species of hard ticks have been reported parasitizing humans (34-37): *Amblyomma dissimile*, *A. mixtum*, *A. oblongoguttatum*, *A. ovale*, *A. patinoi*, *A. sabanerae*, *Dermacentor imitans*, *D. nitens*, *Rhipicephalus microplus*, and *R. sanguineus sensu lato*. Therefore, this finding corresponds to the first report of the genus *Ixodes* parasitizing humans in Colombia, as well as the first record for *I. tropicalis* in humans.

Regarding the detection of *R. bellii* in Colombia, Miranda, *et al.* (2014), detected it in the free-living larvae of *Amblyomma* sp. (38) from the northern coast of Colombia (Los Córdoba, Córdoba). In an area near Los Córdoba, *R. bellii* in *A. ovale* was detected and collected from a donkey in Necoclí (39). Besides, *R. bellii* has been detected in larvae of *A. dissimile* collected in *Rhinella horribilis* and *Basiliscus basiliscus* in the department of Magdalena (40,41).

As far as we know, this is the first report of *I. tropicalis* infesting a human and of *R. bellii* in this species in Colombia, and it would broaden the panorama regarding tick species infesting humans and the exposition to rickettsial agents in the population living in the south of the metropolitan area of the Valle de Aburrá in Antioquia.

These findings demonstrate the presence of *I. tropicalis* as a potential parasite in humans in the south of the metropolitan area of the Valle de Aburrá Valley, as well as the report on the presence in this tick species of *R. bellii*, a bacteria of unknown pathogenicity in humans. Finally, it is crucial to determine other regions at risk of rickettsial agents' transmission besides those already known such as the Urabá area in Antioquia and the Villeta municipality in the department of Cundinamarca.

Acknowledgments

We are thankful to Jorge Vélez-Correa for sending the specimen to the Centauro laboratory at *Universidad de Antioquia*.

References

1. Hoogstraal H. Argasid and Nuttalliellid ticks as parasites and vectors. *Adv Parasit*. 1985;24:135-238. [https://doi.org/10.1016/s0065-308x\(08\)60563-1](https://doi.org/10.1016/s0065-308x(08)60563-1)
2. Guglielmone AA, Apanaskevich DA, Estrada-Peña A, Robbins RG, Petney TN, Horak IG. The hard ticks of the world: (Acari: Ixodida: Ixodidae). Springer Netherlands; 2014. p. 1-6, 373-523. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-7497-1>
3. Guglielmone A, Sánchez M, Franco L, Nava S, Rueda L, Robbins R. Hard ticks (Acari: Ixodida: Ixodidae): A non-profit open-access web portal for original descriptions of tick species (valid and invalid), dubious and uncertain names, and selected nomina nuda. Access: November 17, 2019. Available at: <http://rafaela.inta.gob.ar/nombregarrapatas/>. 2015
4. Nava S, Venzal JM, González-Acuña D, Martins T, Guglielmone AA. Ticks of the southern cone of America. Diagnosis, distribution, and hosts with taxonomy, ecology and sanitary importance. London: Academic Press; 2017. p. 70-8, 117-23, 188-92, 256-62
5. Sonenshine D. Biology of ticks. New York, NY: Oxford University Press; 1991. p. 447.
6. Labruna MB. Ecology of rickettsia in South America. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1166:156-66. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04516.x>
7. Gillespie JJ, Williams K, Shukla M, Snyder EE, Nordberg EK, Ceraul SM, et al. *Rickettsia* phylogenomics: Unwinding the intricacies of obligate intracellular life. *PLoS ONE*. 2008;3:1-32. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002018>
8. Labruna MB, Salim Mattar V, Nava S, Bermúdez S, Venzal JM, Dolz G, et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Rev MVZ Córdoba*. 2011;16:2435-57.
9. Barbieri ARM, Romero L, Labruna MB. *Rickettsia bellii* infecting *Amblyomma sabanerae* ticks in El Salvador. *Pathog Glob Health*. 2012;106:188-9. <https://doi.org/10.1179/2047773212Y.0000000022>
10. McIntosh D, Bezerra RA, Luz HR, Faccini JLH, Gaiotto FA, Giné GAF, et al. Detection of *Rickettsia bellii* and *Rickettsia amblyommii* in *Amblyomma longirostre* (Acari: Ixodidae) from Bahia state, Northeast Brazil. *Brazilian J Microbiol*. 2015;46:879-83. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246320140623>
11. Kohls GM. Eight new species of Ixodes from Central and South America (Acarina: Ixodidae). *J Parasitol Arch*. 1956;42:613-73.
12. Trapido H, Sanmartín C. Pichindé virus, a new virus of the Tacaribe group from Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 1971;20:631-41.
13. Mangold AJ, Bargues MD, Mas-Coma S. Mitochondrial 16S rDNA sequences and phylogenetic relationships of species of *Rhipicephalus* and other tick genera among Metastriata (Acari: Ixodidae). *Parasitol Res*. 1998;84:478-84. <https://doi.org/10.1007/s004360050433>

14. Regnery RL, Spruill CL, Plikaytis BD. Genotypic identification of rickettsiae and estimation of intraspecies sequence divergence for portions of two rickettsial genes. *J Bacteriol.* 1991;173:1576-89. <https://doi.org/10.1128/jb.173.5.1576-1589.1991>
15. Labruna MB, Whitworth T, Bouyer DH, McBride JW, Pinter A, Popov V, *et al.* *Rickettsia* species infecting *Amblyomma cooperi* ticks from an Area in the State of Sao Paulo, Brazil, where Brazilian spotted fever is endemic. *J Clin Microbiol.* 2004;42:90-8. <https://doi.org/10.1128/jcm.42.1.90-98.2004>
16. Parola P, Inokuma H, Camicas J-L, Brouqui P, Raoult D. Detection and identification of spotted fever group Rickettsiae and Ehrlichiae in African ticks. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:1014-7. <https://doi.org/10.3201/eid0706.010616>
17. Barbour AG, Maupin GO, Teltow GJ, Carter CJ, Piesman J. Identification of an uncultivable *Borrelia* species in the hard tick *Amblyomma americanum*: Possible agent of a Lyme disease-like illness. *J Infect Dis.* 1996;173:403-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/173.2.403>
18. Soares JF, Giroto A, Brandão PE, Da Silva AS, França RT, Lopes ST, *et al.* Detection and molecular characterization of a canine piroplasm from Brazil. *Vet Parasitol.* 2011;180:203-8. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.03.024>
19. Máttar S, Valencia GL. Searching for Lyme disease in Colombia: A preliminary study on the vector. *J Med Entomol.* 1998;35:324-6. <https://doi.org/10.1093/jmedent/35.3.324>
20. Acevedo-Gutiérrez L, Paternina L, Pérez-Pérez J, Londoño A, López G, Rodas JD. Garrapatas duras (Acari: Ixodidae) de Colombia, una revisión a su conocimiento en el país. *Acta Biol Colomb.* 2020;25:126-39.
21. González-Acuña D, Venzal JM, Keirans JE, Robbins RG, Ippi S, Guglielmone AA. New host and locality records for the *Ixodes auritulus* (Acari: Ixodidae) species group, with a review of host relationships and distribution in the neotropical zoogeographic region. *Exp Appl Acarol.* 2005;37:147-56. <https://doi.org/10.1007/s10493-005-8434-y>
22. Apanaskevich DA, Bermúdez SE. Description of a new species of *Ixodes* Latreille, 1795 (Acari: Ixodidae) and redescription of *I. lasallei* Méndez & Ortiz, 1958, parasites of agoutis and pacas (Rodentia: Dasyproctidae, Cuniculidae) in Central and South America. *Syst Parasitol.* 2017;94:463-75. <https://doi.org/10.1007/s11230-017-9718-4>
23. Osorno-Mesa E. Las garrapatas de la República de Colombia. *Revista de la Facultad Nacional de Agricultura Medellín.* 1942;5:57-103.
24. Guglielmone AA, Estrada-Peña A, Keirans JE, Robbins RG. Ticks (Acari: Ixodida: Argasidae, Ixodidae) of the neotropical zoogeographic region. Houten, The Netherlands: International Consortium on Ticks Tick-borne Diseases Atalanta; 2003. p. 1-174.
25. Cooley RA. *Ixodes montoyanus* (Ixodidae) a new tick from Colombia. *Bol Sanit Pan Am.* 1944;23:804-6.
26. Keirans JE. *Ixodes* (*I.*) *montoyanus* Cooley (Acarina: Ixodidae): First description of the male and immature stages, with records from deer in Colombia and Venezuela. *J Med Entomol.* 1973;10:249-54. <https://doi.org/10.1093/jmedent/10.3.249>
27. Méndez-Arocha M, Ortiz I. Revisión de las garrapatas venezolanas del género *Ixodes* Latreille, 1795 y estudio de un nuevo *Amblyomma* (Acarina: Ixodidae). *Mem Soc Cienc Nat La Salle.* 1958;18:196-208.
28. Jones EK, Clifford CM, Keirans JE, Kohls GM. The ticks of Venezuela (Acarina: Ixodoidea) with a key to the species of *Amblyomma* in the Western Hemisphere. *Bull Biol Ser.* 1972;17.
29. Keirans JE, Needham GR, Oliver JH. The *Ixodes ricinus* complex worldwide: Diagnosis of the species in complex, host and distribution. *Acarology.* 1999;2:341-7.
30. Durden LA, Keirans JE. Description of the larva, diagnosis of the nymph and female based on scanning electron microscopy, hosts, and distribution of *Ixodes* (*Ixodes*) *venezuelensis*. *Med Vet Entomol.* 1994;8:310-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.1994.tb00094.x>
31. Neumann LG. Ixodidae. *Das Tierreich* No. 26. City: Berlin. Editor; Friedländer and Sohn. 1911.
32. Labruna MB, Onofrio VC, Barros-Battesti DM, Gianizella SL, Venzal JM, Guglielmone AA. Synonymy of *Ixodes aragai* with *Ixodes fuscipes*, and reinstatement of *Ixodes spinosus* (Acari: Ixodidae). *Ticks Tick Borne Dis.* 2020;11:101349. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.101349>

33. Bottero MN, Beati L, Venzal JM, Guardia L, Thompson CS, Mangold AJ, *et al.* *Ixodes silvanus* n. sp. (Acari: Ixodidae), a new member of the subgenus *Trichotoixodes* Reznik, 1961 from northwestern Argentina. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021;12:101572. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101572>
34. Guglielmone AA, Robbins RG. *Hard ticks (Acari: Ixodida: Ixodidae) parasitizing humans.* Dordrecht, The Netherlands: Springer International Publishing; 2018. p. 1-210. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-95552-0>
35. Rivera-Páez F, Labruna MB, Martins TF, Rodrigues B, Camargo-Mathias M. *Amblyomma mixtum* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae): First record confirmation in Colombia using morphological and molecular analyses. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016;5:842-8. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.03.020>
36. Quintero JC, Paternina LE, Uribe Y A, Muskus C, Hidalgo M, Gil J, *et al.* Eco-epidemiological analysis of rickettsial seropositivity in rural areas of Colombia: A multilevel approach. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;18:1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005892>
37. Quintero JC, Mignone J, Osorio L, Cienfuegos-Gallet AV, Rojas AC. Housing conditions linked to tick (Ixodida: Ixodidae) infestation in rural areas of Colombia: A potential risk for rickettsial transmission. *J Med Entomol.* 2020;(X):1-11. <https://doi.org/10.1093/jme/tjaa159>
38. Miranda J, Máttar S. Molecular detection of *Rickettsia bellii* and *Rickettsia* sp. strain colombianensi in ticks from Córdoba, Colombia. *Ticks Tick Borne Dis.* 2014;5:208-12. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.10.008>
39. Londoño A, Díaz FJ, Valbuena G, Gazi M, Labruna MB, Hidalgo M, *et al.* Infection of *Amblyomma ovale* by *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest, Colombia. *Ticks Tick Borne Dis.* 2014;5:672-5. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.04.018>
40. Cotes-Perdomo A, Santodomingo A, Castro LR. Hemogregarine and rickettsial infection in ticks of toads from northeastern Colombia. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 2018;7:237-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2018.06.003>
41. Santodomingo A, Sierra-Orozco K, Cotes-Perdomo A, Castro LR. Molecular detection of *Rickettsia* spp., *Anaplasma platys* and *Theileria equi* in ticks collected from horses in Tayrona National Park, Colombia. *Exp Appl Acarol.* 2019;77:411-23. <https://doi.org/10.1007/s10493-019-00354-8>

Revisión de tema

Reconociendo el virus del chikunguña

Eliana Patricia Calvo, Edwin Darío Archila, Lady López, Jaime Eduardo Castellanos
Laboratorio de Virología, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

El virus de chikunguña (CHIKV) es un *Alfavirus* perteneciente al grupo denominado del Viejo Mundo; estos son virus artrítogénicos que causan una enfermedad febril caracterizada por artralgias y mialgias. Aunque la muerte por CHIKV es poco frecuente, la enfermedad puede llegar a ser incapacitante y generar un amplio espectro de manifestaciones atípicas, como complicaciones cardiovasculares, respiratorias, oculares, renales y dérmicas, entre otras. Cuando el dolor articular persiste por tres o más meses, da lugar a la forma crónica de la enfermedad denominada reumatismo inflamatorio crónico poschikunguña, el cual es la principal secuela de la enfermedad. Se considera que este virus no es neurotrópico, sin embargo, puede afectar el sistema nervioso central y generar secuelas graves y permanentes, principalmente, en niños y ancianos.

En África, Asia y Europa se habían reportado anteriormente brotes epidémicos por CHIKV, pero solo hasta finales del 2013 se documentó la introducción del virus a las Américas; desde entonces, el virus se ha propagado a 45 países o territorios del continente y el número de casos acumulados ascendió a cerca de dos millones en dos años.

Esta revisión describe de manera general la biología molecular del virus, sus manifestaciones clínicas, su patogénesis y las principales complicaciones posteriores a la infección. Además, reúne la información de la epidemia en Colombia y el continente americano publicada entre el 2014 y el 2020.

Palabras clave: virus del chikunguña/patogenicidad; arbovirus; artritis; epidemiología.

Rediscovering the chikungunya virus

The chikungunya virus (CHIKV) is an *Alphavirus* that belongs to the Old World group. These arthritogenic viruses cause a febrile illness characterized by arthralgias and myalgias. Although fatal cases during CHIKV infection are rare, the disease may be disabling and generate a broad spectrum of atypical manifestations, such as cardiovascular, respiratory, eye, kidney, and skin complications, among others. When joint pain persists for three or more months, it results in the chronic form of the disease called post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism, which constitutes the main disease sequel. CHIKV is not considered a neurotropic virus; however, it can affect the central nervous system, especially in children and the elderly, causing severe and permanent sequelae.

CHIKV outbreaks had been previously reported in Africa, Asia, and Europe, but the virus introduction to the American continent was documented until the end of 2013. Since then, the virus has spread to 45 countries and territories causing near two million cases in just two years. This review describes the molecular biology, clinical manifestations, pathogenesis, and significant post-infection complications of CHIKV. Additionally, it collects published information about the outbreak in Colombia and the American continent between 2014 and 2020.

Keywords: Chikungunya virus/pathogenicity; arboviruses; arthritis; epidemiology.

La fiebre del chikunguña fue detectada por primera vez en 1952 en un hombre de la tribu Makondo en Tanzania; su nombre proviene del término utilizado por los nativos para “doblado” o “encorvado”, postura que las personas afectadas adoptan como consecuencia del fuerte dolor en las articulaciones (1). En los años 60, la enfermedad llegó a Asia y causó brotes en India, Sri Lanka y Tailandia; luego, se extendió a Filipinas e Indonesia en los 80 y, al final de los 90, a Malasia. Entre el 2001 y el 2009, la enfermedad resurgió en numerosos lugares del sureste asiático, en el este y sur de África, en las islas del océano Índico y por primera vez se detectó en Europa. La primera gran epidemia ocurrió en la isla La Réunion en 2005 y 2006, donde afectó a más de un tercio de la población y causó la muerte de 250 personas (2). A finales del 2013, se documentaron los primeros casos de la enfermedad en las Américas, en la isla Saint Martin (3); el número de casos acumulados desde entonces hasta finales de 2017 ascendió a cerca de 2,7 millones. Brasil, República Dominicana, Colombia, Costa Rica y Guadalupe fueron los países más afectados del continente (4).

Recibido: 03/09/2020

Aceptado: 14/12/2020

Publicado: 14/12/2020

Citación:

Calvo EP, Archila ED, López L, Castellanos JE. Reconociendo el virus del chikunguña. *Biomédica*. 2021;41:353-73.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5797>

Correspondencia:

Eliana Patricia Calvo, Laboratorio de Virología, Universidad El Bosque, Avenida 9 N° 131 A-0, Edificio O, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 648 9066
calvoeliana@unbosque.edu.co

Contribución de los autores:

Eliana Patricia Calvo: concepción de la idea, revisión bibliográfica, sistematización de la información, análisis de datos y escritura del documento
Edwin Darío Archila: revisión bibliográfica, organización de la información concerniente a Colombia y América, y escritura del documento
Lady López: revisión bibliográfica, organización de la información y elaboración de las figuras
Jaime Eduardo Castellanos: concepción de la idea, análisis de datos y corrección del documento

Financiación:

COLCIENCIAS Proyecto Código: 130871250759.
Contrato 296-2016
Universidad El Bosque, Vicerrectoría de Investigaciones, PCI2016-8343

Conflicto de intereses:

Ninguno

La enfermedad es causada por la infección con el virus de chikunguña (CHIKV), el cual es transmitido principalmente por los mosquitos *Aedes aegypti* y *A. albopictus*. *Aedes aegypti*, también vector de los virus del dengue (DENV) y el zika (ZIKV), se encuentra distribuido en países ubicados en la zona tropical, en tanto que las zonas geográficas en las que circula *A. albopictus* incluye a Asia, algunos países europeos como Francia e Italia y algunas regiones de los Estados Unidos, y a más de 15 países de Centroamérica y Suramérica (5,6).

Aunque la infección puede ser asintomática, los síntomas típicos de la enfermedad –fiebre, mialgia y artralgia– se presentan en 70 a 95 % de los casos. La viremia desaparece después de dos semanas y, con ella, la mayoría de los síntomas; sin embargo, algunos individuos desarrollan la forma crónica de la enfermedad, caracterizada por artralgias prolongadas, inclusive después de 18, 36 o 72 meses de la fase aguda (7,8). Hasta antes del 2006, la fiebre del chikunguña se catalogaba como “benigna”, no fatal, pero después de la gran epidemia en La Réunion, se encontró una relación directa entre la muerte y la infección, con una tasa de letalidad estimada en 1 en 1.000 infectados. Las causas comunes de muerte fueron la falla cardíaca, la falla multisistémica, la hepatitis, la encefalitis y las complicaciones neurológicas (9). En La Réunion también se estableció una correlación entre la gravedad de la infección y la edad, siendo los neonatos y los mayores de 65 años los más propensos a presentar los cuadros graves, así como los individuos con comorbilidades como hipertensión, diabetes, y enfermedades cardíacas y respiratorias, entre otras (10).

En la presente revisión, se describen de manera general el virus, su replicación, las manifestaciones clínicas asociadas con la infección y el brote epidémico colombiano ocurrido entre el 2014 y el 2015. También, se presentan resultados inéditos que demuestran que el virus no solo circuló durante el 2018 y el 2019, sino que causó una enfermedad grave en un número no despreciable de casos.

Materiales y métodos

Se hizo una búsqueda bibliográfica con las palabras clave: chikungunya AND structure; replication; epidemiology; arthritis; mortality; chronic; Colombia; América, en las bases de datos PubMed, Scopus, y Scielo en una ventana de observación entre el 2000 y el 2020.

Como primer filtro, se revisaron el título y los resúmenes, y se incluyeron 150 artículos originales, 25 revisiones de tema, 20 reportes de casos y 10 cartas al editor. También, se consultó el Boletín Epidemiológico Semanal del Sivigila para conocer el reporte anual de casos entre el 2014 y el 2020, y tres boletines de la Organización Panamericana de la Salud, para un total de 215 registros.

Los artículos más relevantes relacionados con la estructura, el ciclo viral, la epidemiología y, especialmente, las manifestaciones clínicas, se seleccionaron para revisarlos y organizarlos sistemáticamente según cada uno de los temas tratados.

En una matriz en Microsoft Excel, se extrajeron los datos de referencia, objetivo, hallazgos principales, lugar y fecha de realización del estudio, lo que permitió organizar la información para elaborar el presente documento, el cual incluyó 113 referencias, entre las cuales 42 eran de estudios colombianos, 36 de las Américas y 38 del resto mundo.

Virus

El CHIKV pertenece a la familia *Togaviridae*, género *Alfavirus*, grupo del Viejo Mundo, al que pertenecen virus artritogénicos como el virus del río Ross (RRV), el del bosque Barmah (BFV), el de Mayaro (MAYV), el O'nyong-nyong (ONNV) y el de Sindbis, los cuales causan fiebre, erupción cutánea, mialgias y artralgias, principalmente (11).

Genoma viral

Es un ARN monocatenario de sentido positivo y de 11,8 kb, aproximadamente; codifica para cuatro proteínas no estructurales, tres proteínas estructurales: la C (cápside), la E1 y la E2, y dos péptidos pequeños: E3 y 6K, dispuestos en dos marcos abiertos de lectura (*Open Reading Framework*) de 7.424 y 3.732 nucleótidos, separados entre sí por una región corta no codificante de 76 nucleótidos (11) (figura 1a).

El primer marco abierto de lectura codifica una poliproteína de 2.424 aminoácidos, a partir de la cual se liberan las proteínas no estructurales que dirigen la replicación del genoma. El segundo marco abierto de lectura codifica una poliproteína de 1.244 aminoácidos, a partir de la cual se liberan la proteína C, el precursor de la proteína E2 (pE2 o E2-E3), 6K y E1.

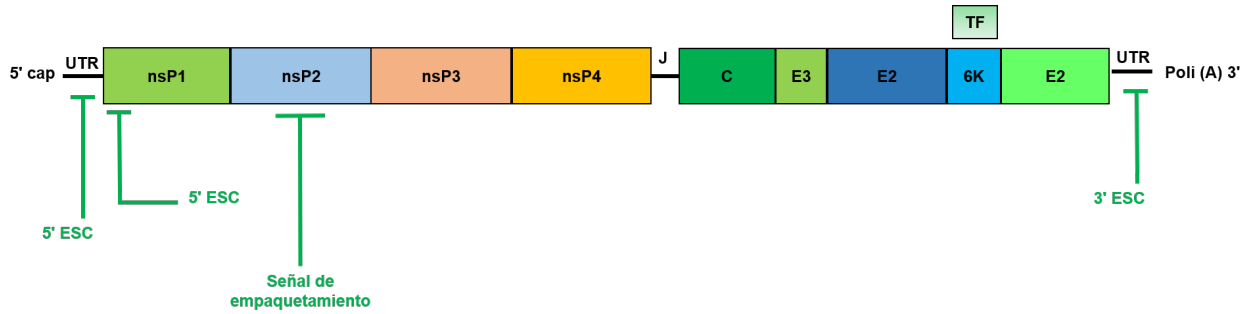
El genoma viral presenta una caperuza (*cap*) de metil-guanosina en el extremo 5' y una cola de poliadenina en el extremo 3'. Se han descrito cuatro elementos de secuencia conservados, los cuales dan lugar a estructuras secundarias que promueven la replicación y el empaquetamiento del genoma.

Los elementos de secuencia conservados ubicados en las regiones no traducibles (*UnTranslated Region*, UTR) 5' y 3' son complementarios, permiten el plegamiento del genoma y el acceso de la ARN polimerasa al promotor, por lo cual son esenciales para la replicación. En la región codificante de la proteína no estructural 1, se encuentra otra estructura secundaria que actúa como un potenciador de la replicación (12).

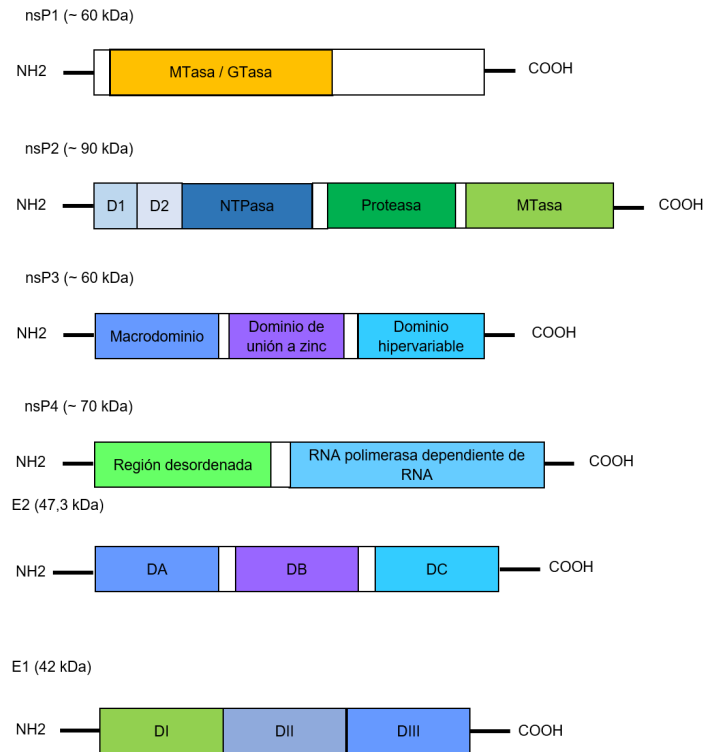
A partir de análisis filogenéticos realizados con el gen E1 o con el genoma completo, se identificaron tres genotipos que fueron denominados según su origen geográfico, como el del este-centro y sur de África (ECSA), al cual corresponde el primer virus aislado en Tanzania en 1952; el asiático, encontrado en Tailandia en 1960 y durante esa década en países como Vietnam, Camboya, Filipinas y el subcontinente Indio, y el de África Occidental (AO) aislado en Nigeria en 1969 y, posteriormente, en Senegal y Costa de Marfil (2).

Entre 1952 y el 2000, los brotes de CHIKV presentaron un patrón cíclico con periodos interepidémicos largos, de hasta 10 años, limitados a ciertas regiones de África y Asia (2). Entre el 2004 y el 2011, el genotipo ECSA se propagó rápidamente desde Kenia a múltiples lugares del este de África, a las islas del océano Índico, a la India, al sudeste asiático y a Europa (13). Estos brotes se caracterizaron por una rápida progresión y afectaron a millones de personas.

Durante el 2005 y el 2006, se documentó la gran epidemia en La Réunion (14), y entre el 2006 y el 2007, se notificaron en India más de un millón de casos (15). En 2007, se reportó la transmisión autóctona del virus en Italia (16) y, tres años después, en Francia (17).



Organización de dominios de las proteínas virales



D1: dominio 1; D2: dominio 2; DA: dominio A; DB: dominio B; DC: dominio C; DI: dominio I; DII: dominio II; DIII: Dominio III.

Figura 1. Organización del genoma. Es un ARN monocatenario de sentido positivo; presenta dos marcos abiertos de lectura separados por una región de unión no traducible (J). Se señalan las regiones no traducibles y los elementos de secuencia conservados.

El análisis de secuencia demostró que los virus pertenecen a un mismo linaje denominado IOL (*Indian Ocean Lineage*) y la presencia de una mutación en la proteína E1 (13,18). La sustitución de una alanina (A) por una valina (V) en la posición 226 (A226V), se encontró en aislamientos provenientes de La Réunion, Europa y el sudeste asiático, regiones en donde se demostró que *A. albopictus* fue el vector predominante (18,19). El papel de este cambio en la adaptación del virus a este mosquito se demostró en estudios *in vitro*, en los que la mutación aumentó la infección, la diseminación y la transmisión del virus por esta especie (20).

Solo a finales del 2013, se introdujo el CHIKV en las Américas y se propagó rápidamente a las islas del Caribe, Centroamérica y Suramérica. Entre el 2013 y el 2016, el virus se diseminó por más de 40 territorios, causando cerca de 2,7 millones de casos y ocasionando, no solo problemas de la salud en la población, sino un gran impacto en la capacidad productiva y en el desarrollo socioeconómico de las regiones más vulnerables (21).

El virus, perteneciente al genotipo asiático, fue detectado por primera vez en la isla Saint Martin y fue el responsable de la primera gran epidemia del continente. Aunque en el 2014 se reportó la presencia del genotipo ECSA en Brasil, su propagación explosiva no se ha documentado (21).

El virus encontrado en múltiples territorios presentó una gran similitud con las cepas que circularon en Indonesia, China y Filipinas en 2007, 2012 y 2013, respectivamente (22); no obstante, varios análisis filogenéticos evidenciaron que las secuencias americanas se separan en un grupo monofilético, el cual se denominó linaje asiático americano (21,23,24). Este linaje está definido por dos sustituciones: el cambio de una valina por una alanina en la posición 368 de E2 (V368A), y el de una leucina por una metionina en la posición 20 de la proteína 6K (L20M) (21,23). Otro rasgo característico del linaje es una duplicación de 177 nucleótidos en el extremo 3'UTR, sin impacto alguno sobre la replicación del virus en células de mamífero en los estudios *in vitro*, pero que sí le confiere una ventaja en la replicación de hasta 10 veces en células de mosquito, lo cual tendría un impacto directo sobre la transmisión del virus por el vector (24).

Cabe resaltar que las dos principales epidemias por CHIKV (en las islas del océano Índico y en las Américas), se han caracterizado por una explosiva propagación del virus, acompañada de cambios en el genoma, lo que le confiere una mejor replicación y un incremento en la transmisión por el vector asociado a la infección (20,24).

Proteínas virales

La proteína no estructural 1 presenta una actividad de metiltransferasa y guaniltransferasa que, junto con la actividad ARN trifosfatasa de la proteína no estructural 2, se encargan de formar la caperuza (*cap*). La proteína no estructural 2 presenta, además, un dominio helicasa, actividad NTPasa y un dominio proteasa carboxi-terminal. La proteína no estructural 3 es una proteína de unión a ARN y la proteína no estructural 4 es la ARN polimerasa dependiente de ARN (25) (figura 1b).

La proteína de la cápside (C) tiene 261 aminoácidos y dos dominios: el C-terminal de serin-proteasa, que promueve su propia liberación de la poliproteína, y el N-terminal de interacción con ARN, que permite el empaquetamiento del genoma y la formación de la nucleocápside (NC) (26).

Las proteínas de la envoltura E2 y E1 son glucoproteínas transmembrana de tipo I que forman heterodímeros, los cuales, a su vez, se ensamblan en trímeros que recubren la superficie del virus en forma de espículas. La E2 facilita el reconocimiento por el receptor, la E1, la entrada a la célula vía endocitosis, y ambas permiten el proceso de salida del virus (27). La E3 facilita la heterodimerización de E1-E2 y evita la exposición prematura del péptido de fusión de E1 al ambiente ácido (28).

La proteína 6K tiene entre 55 y 60 aminoácidos y presenta dos dominios transmembranales, uno de ellos similar a los canales iónicos. La proteína TF (*TransFrame*) se origina por un corrimiento en el marco abierto de lectura durante la traducción de la proteína 6K. La proteína TF comparte el dominio N-terminal con la proteína 6K y contiene un dominio C-terminal básico conservado en otros *Alfavirus*. Estas dos proteínas intervienen en la liberación de la progenie viral, aunque su función precisa en este proceso aún se desconoce (29).

Estructura del virión

El virión es esférico, con un diámetro de 60 a 70 nm, una masa molecular de $5,2 \times 10^6$ Da y una densidad de 1,22 g/ml. La nucleocápside está constituida por una sola copia del ARN genómico y 240 copias de la proteína C, y está envuelta en una bicapa lipídica derivada de la célula huésped, en la que las glucoproteínas virales E1 y E2 se ordenan en un enrejado icosaédrico. Esta envoltura contiene 240 heterodímeros E1-E2 ensamblados en trímeros que dan lugar a 80 espículas (28).

Ciclo de replicación

Este ciclo comienza con la unión del virus al receptor de la célula huésped mediante la glucoproteína E2. Entre los receptores descritos hasta la fecha, están la prohibitina (PHB), el TIM-1 y miembros de la familia TIM, también conocidos como receptores PVEER (*Phosphatidyl Serine Mediated Virus Entry-Enhancing Receptors*), y los glucosaminoglicanos (GAG) como el heparán sulfato y la Mxra8, también conocida como DICAM, una proteína de adhesión expresada en células epiteliales, mieloides y mesenquimales (30-33).

Después de la unión al receptor, el virus es internalizado y liberado en endosomas; allí, el pH bajo dirige un cambio en su conformación que causa la disociación del heterodímero E1-E2, lo que lleva a la exposición del péptido de fusión en E1, el cual se inserta en la membrana endosómica formando un poro de fusión que permite la liberación de la nucleocápside en el citoplasma (34). La nucleocápside se une al ribosoma, lo que da inicio al desnudamiento y posterior liberación del ARN genómico (ARNg) (28).

Los genes no estructurales son traducidos primero, dando lugar a la poliproteína no estructural 1234; la proteína no estructural 4 es liberada rápidamente por la actividad proteasa de la proteína no estructural 2, lo que permite el ensamblaje de complejos de replicación del ARN de sentido negativo. Después de ser liberadas de la poliproteína, las proteínas maduras son responsables de la síntesis del ARNg y del ARN subgenómico (ARNsg) que sirve como plantilla para la síntesis de la poliproteína C-pE2-6K-E1.

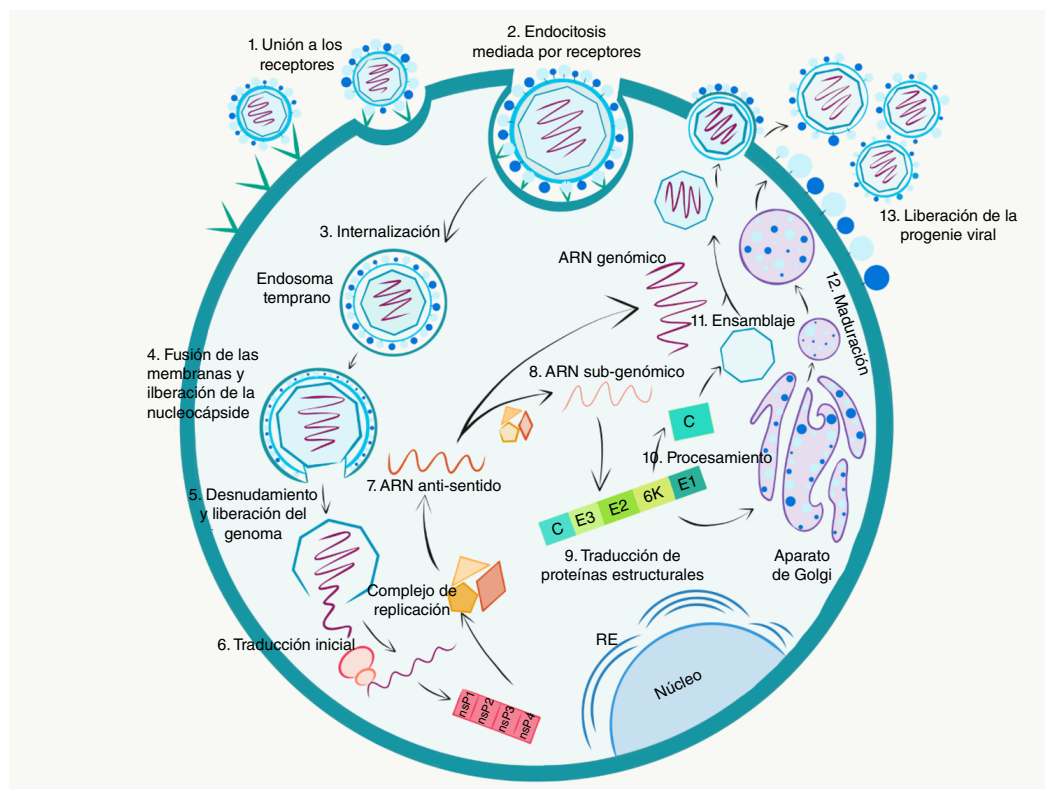
La proteína C es escindida por un proceso autocatalítico, quedando libre para encapsular el genoma y formar nuevas nucleocápsides, en tanto que la poliproteína C-pE2-6K-E1 se inserta en la membrana del retículo endoplasmático, donde son procesadas por proteasas celulares, modificadas por glucosilación, palmoilación y probablemente fosforilación y, finalmente, transportadas por la vía secretora hacia la membrana plasmática. Las pE2 y E1 se pliegan formando heterodímeros, pero antes de salir de la vía secretora, la pE2 es procesada por la furina y libera E2 y E3, clivaje necesario para producir partículas infecciosas. Las nucleocápsides ubicadas cerca de la membrana de la célula infectada interactúan con el extremo C-terminal de la proteína E2 y son envueltas por la membrana modificada por trímeros constituidos por heterodímeros E2-E1. Finalmente, la partícula viral es liberada por gemación (35) (figura 2).

Tropismo celular

El virus exhibe un importante tropismo por el músculo esquelético, las articulaciones y la piel; además, es capaz de infectar una gran variedad de tipos celulares, como epitelios, endotelios, fibroblastos, osteoblastos, hepatocitos, neuronas y células de la glía (36,37). Ozden, *et al.*, detectaron virus en las células satélites musculares en biopsias de pacientes infectados

con el CHIKV (36). Estas son células precursoras que persisten en el músculo esquelético maduro como células quiescentes, y se consideran responsables del crecimiento y la reparación del músculo. En el modelo de ratón, la inoculación del CHIKV en la almohadilla plantar ocasionó una pronunciada inflamación en la extremidad, acompañada de miositis, artritis, tenosinovitis y vasculitis; estos signos y el ARN persistieron en el músculo esquelético hasta tres semanas después de la inoculación (38). Además, los mioblastos primarios de músculo esquelético y las líneas celulares de rdbomiosarcoma son muy permisivas con la infección (39,40). En las articulaciones, el virus se ha detectado en el tejido y el líquido sinovial, y los fibroblastos sinoviales, osteoblastos y condrocitos primarios son propensos a la infección (41-44).

Los fibroblastos podrían ser las principales células involucradas en la replicación del virus en la fase aguda, pues tanto en el modelo de ratón como en tejidos procedentes de biopsias, se detectó antígeno viral en los fibroblastos de la cápsula articular, del músculo esquelético y de la dermis. Además, las líneas celulares de fibroblastos y fibroblastos primarios son proclives a la infección (41-44). Aunque el CHIKV no se considera neurotrópico, la detección del virus en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo y la capacidad de infectar *in vitro* líneas celulares neuronales y células de la glía (45-47), indican que el virus puede propagarse por el sistema nervioso central y causar alteraciones que conducen a las distintas manifestaciones neurológicas ya reportadas.



C: cápside; nsp1: proteína no estructural 1; nsp2: proteína no estructural 2; nsp3: proteína no estructural 3; nsp4: proteína no estructural 4

Figura 2. Ciclo de replicación viral: el virus ingresa a la célula por endocitosis mediada por receptores. Una vez se produce su internalización, las condiciones ácidas del endosoma temprano producen un cambio en la conformación de la envoltura del virus que conlleva la fusión de membranas y la liberación de la nucleocápside. El genoma viral es liberado al citoplasma, las proteínas no estructurales son traducidas, se ensambla el complejo de replicación y se sintetiza un ARN antisentido, el cual es usado como plantilla para la síntesis de ARN genómico y ARN subgenómico, a partir de la cual se sintetizan las proteínas estructurales. Estas proteínas son procesadas y dirigidas a la membrana donde la partícula viral es ensamblada y liberada por gemación.

En cuanto a las células del sistema inmunológico, Her, *et al.* (48), sugirieron que los monocitos son las células blanco del virus durante la fase aguda y que podrían contribuir a la dispersión sistémica del virus. La detección de antígeno viral en monocitos en diversos tejidos y circulantes en un análisis histológico de tejidos *post mortem*, confirmó la propensión a la infección, lo que respalda su papel en la difusión del virus (37).

Manifestaciones clínicas de la enfermedad

Fase aguda

Entre los síntomas más comunes están la fiebre de más de 38,9 °C, artralgias, mialgias, erupción cutánea, dolor de espalda y cefalea. La aparición de la fiebre coincide con la viremia y la carga viral en sangre puede alcanzar entre 10⁵ y 10⁹ copias/ml.

Las poliartralgias, que suelen acompañarse de inflamación articular, son usualmente simétricas y afectan predominantemente las articulaciones pequeñas como los codos, las muñecas, los tobillos, las rodillas y las interfalángicas, aunque también se presentan en grandes articulaciones como los hombros y las caderas (49).

La erupción cutánea es transitoria y afecta principalmente las extremidades. Otras manifestaciones menos frecuentes que se han documentado son las gastrointestinales, como diarrea, vómito, náuseas y dolor abdominal, y las oculares, que pueden incluir conjuntivitis, uveítis, iridociclitis y retinitis, entre otras (50,51).

Fase crónica

Cuando los dolores articulares persisten por más de tres meses, se considera alcanzada la fase crónica, conocida también como reumatismo inflamatorio crónico poschikungña. Aunque la prevalencia puede variar entre diferentes cohortes de pacientes, un metaanálisis de la información publicada hasta junio de 2015 permitió establecer que se presenta, al menos, en el 25 % de los individuos infectados (52). Sin embargo, en otro metaanálisis similar de la información publicada en América, se estimó que cerca del 50 % de los individuos infectados podría desarrollarlo (53).

Esta fase sería consecuencia de la persistencia del virus en las articulaciones o de un desequilibrio entre la reacción inmunitaria proinflamatoria y la antiinflamatoria. La detección del CHIKV en macrófagos y fibroblastos de tejido sinovial en un paciente de 18 meses después de la fase aguda, permite suponer que los macrófagos podrían mantener el estado inflamatorio en las articulaciones con producción continua de IFN- α , IL-6 e IL-8, lo que causaría el deterioro del tejido (54). Otros mediadores inflamatorios detectados en el suero de pacientes con enfermedad crónica, son IL-1 β , IL-1Ra, IL12, MCP1, GM-CSF e IL-17, citocinas implicadas en la destrucción del tejido óseo en la artritis reumatoide (55).

La persistencia viral también se ha demostrado en el modelo de ratón y en primates no humanos: en macacos inmunocompetentes, el virus persistió hasta 90 días después de la infección en los órganos linfoides, principalmente, y en menor grado, en músculos y articulaciones; los macrófagos fueron los principales reservorios del virus (42). En ratones Rag1^(-/-) (carentes de células T y B maduras), el genoma viral persistió en tejidos asociados a las articulaciones hasta 16 semanas después de la infección (56).

Comorbilidades, formas atípicas y secuelas de la infección por el CHIKV

En el metaanálisis publicado por Badawi, *et al.*, en el 2019, se analizaron las principales comorbilidades encontradas en pacientes infectados con el CHIKV (10). A partir de once estudios publicados entre el 2007 y el 2017 y un total de 2.773 pacientes adultos de distintos orígenes geográficos (América y el Caribe, Europa, Asia y La Reunión), se encontró que la hipertensión es la comorbilidad más prevalente (31,3 %), seguida de la diabetes (20,5 %), la enfermedad cardíaca (14,8 %) y el asma (7,9 %). Sin embargo, solo la diabetes se encontró asociada al desarrollo de enfermedad grave (OR=1,2 y p=0,0135) (10). No obstante, después de analizar cerca de 3.000 pacientes adultos hospitalizados en Brasil, Pinto, *et al.*, encontraron una asociación entre la hipertensión y las manifestaciones graves de la infección (OR=1,90; p<0,0001) (10).

A partir del 2005, durante la gran epidemia en La Réunion, en otras islas del océano Índico y en el subcontinente indio se comenzaron a describir manifestaciones atípicas de la enfermedad, como complicaciones cardiovasculares, respiratorias, oculares, renales y dérmicas (1,3,9,14). Las alteraciones neurológicas fueron señaladas como la principal causa de muerte en individuos con infección grave y se encontró una asociación entre su gravedad y la edad, siendo los recién nacidos y los mayores de 65 años los más propensos a presentar los cuadros graves (1,9). La tasa de letalidad por el CHIKV se calculó en 1 por 1.000 casos en La Réunion, donde se reportaron cerca de 250.000 casos y 237 muertes (9,46).

Durante el reciente brote en las Américas, el número de casos ascendió a cerca de 2,6 millones entre el 2013 y el 2017; Brasil, con 773.010 casos, República Dominicana, con 539.362 y Colombia, con 294.831 casos, fueron los países más afectados del continente (4). Las formas graves y atípicas de la enfermedad se registraron en Brasil, Colombia, Guadalupe, Martinica y México, entre otros. En varios estudios se reportaron manifestaciones atípicas, como sepsis y choque séptico, sin otro agente responsable, al igual que síntomas gastrointestinales, falla renal, dificultad respiratoria, alteraciones neurológicas y manifestaciones dérmicas diferentes a la erupción, tales como lesiones purpúricas y necrosis nasal (cuadro 1) (37,57-72).

Aunque la letalidad reportada en América es baja: 406 decesos entre el 2013 y el 2017 (73), en Brasil, Puerto Rico, Guadalupe, Martinica y República Dominicana, se reportó un aumento de la mortalidad durante el período de mayor afectación por el CHIKV (74-78). En Brasil, por ejemplo, en el 2016 se presentaron 236.287 casos y 120 muertes confirmadas; sin embargo, un análisis minucioso del total de muertes ocurridas durante ese año, comparada con los reportes del 2011 al 2013 en Pernambuco, Rio Grande del Norte y Bahía, los tres estados con las mayores tasas de incidencia del CHIKV, evidenció un aumento significativo en el número de muertes: 4.505, 1.478 y 1.517, respectivamente, esto es, 60 veces más que el reporte oficial de decesos atribuidos al virus (75). En Puerto Rico, el mismo tipo de análisis estimó 1.310 muertes asociadas con la infección, en comparación con las 31 registradas en el periodo 2014-2015 (77). Estas cifras exponen la necesidad de análisis más precisos que den cuenta de la tasa de letalidad real del virus, dado que podría superar a la del virus del dengue, históricamente considerado como la arbovirosis de mayor impacto en América.

Cuadro 1. Manifestaciones atípicas reportadas en algunos países de las Américas. Se revisaron algunos de los artículos en los que se reportaron los signos atípicos causados por la infección por el CHIKV.

País	Año	Número de pacientes	Manifestaciones atípicas	Referencias
Brasil	2016-2017	3.080 hospitalizados 269 fallecidos	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas gastrointestinales: vómito, 897; náuseas, 1.081 • Petequias: 422 • Leucopenia: 126 	(57)
Colombia	Agosto de 2014 a septiembre de 2015	295	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas gastrointestinales: diarrea, 75; náuseas, 34; dolor abdominal: 23 • Manifestaciones dérmicas: úlceras en mucosa oral, 9; genital, 11 	(65)
	2015	6 pacientes pediátricos	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones neurológicas: convulsiones • Dificultad respiratoria 	(66)
	Octubre de 2014 a agosto de 2015	109 adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas gastrointestinales: náuseas, 31 %; vómitos, 19 % • Manifestaciones neurológicas: meningoencefalitis, 57 % • Sangrado de mucosas, 5 % 	(67)
	Septiembre de 2014 a octubre de 2015	13 casos fatales 10 adultos 3 niños	<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones renales: nefritis intersticial aguda, 11 	(68)
	2014	3 casos fatales	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis, acrocianosis y falla orgánica múltiple 	(69)
	2014	11 neonatos y lactantes	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones mucocutáneas 	(70)
	Septiembre de 2014 a julio de 2015	42 adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones cardiovasculares: miocarditis 	(71)
Guayana Francesa	Marzo de 2014 a 31 de agosto de 2015	96 pacientes 5 con enfermedad grave 23 con manifestaciones atípicas	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones neurológicas: convulsiones, 2; confusión, 4; embolia, 1; encefalitis, 3; Guillain-Barré, 2; desorientación témporo-espacial, 11 • Falla respiratoria: 4 • Insuficiencia cardíaca: 2 • Alteraciones hepáticas: 3 • Pancreatitis: 2 • Falla renal: 5 • Sepsis: 1 • Discapacidad muscular (rabdomiólisis): 3 • Trombocitopenia: 1 	(72)
Guadalupe	2014	110 adultos 68 manifestaciones típicas 42 manifestaciones graves	<ul style="list-style-type: none"> • Veinticinco pacientes presentaron sepsis sin otro agente causante identificado. • Manifestaciones cardíacas, respiratorias y renales 	(58)
Martinica y Guadalupe	2013-2015	Martinica: 1.191 casos Guadalupe: 630 casos	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno neurológico: 40 % (convulsiones, 156; encefalitis, 38; Guillain-Barré: 13) • Trastornos cardiovasculares: 27 % • Enfermedad renal 26 % • Insuficiencia respiratoria: 22 % • Síndrome de dolor intenso: 21 % • Disfunción hepática: 12 % • Manifestaciones hemorrágicas: 10 % • Manifestaciones dérmicas: 10 % • Trastornos digestivos: 3 % 	(59)
México	Noviembre de 2014 a junio de 2015	95 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, 41; náuseas, 60; diarrea, 35 • Adenopatías: 41 	(60)
	Junio y julio de 2015	52 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones gastrointestinales: dolor abdominal, 20; diarrea: 15; náuseas, 34; vómito, 5 • Petequias: 12 • Adenopatías: 25 	(61)
Puerto Rico	2014	157 pacientes 6 en unidades de cuidados intensivos 2 casos fatales	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones respiratorias: rinorrea, 58; tos, 57 • Síntomas gastrointestinales: vómito, 27; diarrea, 33; dolor abdominal, 40 • Petequias • Oculares: conjuntivitis, 90; dolor ocular, 48 • Neurológicas: convulsiones 	(62)
	2014	27 casos fatales	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultad respiratoria: 8 • Cianosis: 8 • Petequias: 12 • Sepsis o choque séptico: 8 • Síntomas gastrointestinales: náuseas, 7; vómito, 9; diarrea, 11 • Dolor abdominal: 8 	(37)
Venezuela	Mayo a diciembre de 2014	4 casos graves 3 con desenlace fatal	<ul style="list-style-type: none"> • Choque séptico y falla multiorgánica • Lesiones purpúricas y necrosis en la región nasal • Acrocianosis en dedos 	(64)
	2014	3 casos con manifestaciones atípicas	<ul style="list-style-type: none"> • Necrosis cutánea nasal y disfunción orgánica múltiple 	(63)

En cuanto a las secuelas a largo plazo de la infección, se pueden agrupar en tres categorías: reumatológicas, neurológicas y relacionadas con la salud neurosensorial (79). La artritis es la principal complicación reportada, pues, además del impacto en la salud del individuo, también reduce la calidad de vida y genera un significativo efecto económico negativo, dado que puede ocasionar dolor incapacitante recurrente que impide desarrollar las labores cotidianas del individuo (80). En el estudio de Rahim, *et al.*, de aproximadamente 1.200 individuos infectados, el 60 % informó tener un grado leve de discapacidad y, el 16 %, una discapacidad entre grave y moderada (81).

Las complicaciones neurológicas son las manifestaciones atípicas más graves y las que más frecuentemente se describen; incluyen encefalopatías y encefalitis, mielopatías y mielitis, encefalomielopatías, síndrome de Guillain-Barré, y enfermedades neurooculares, entre otras (82). Además, se presentan con mayor frecuencia en adultos mayores y neonatos, en los que pueden ocasionar lesiones permanentes. El análisis de la información publicada hasta el 2017 evidenció un total de 856 individuos con enfermedad neurológica asociada con el CHIKV y la encefalopatía fue la manifestación más frecuente (41 % de los casos), seguido por neuropatía y alteraciones oculares, en el 9 % de los casos. La encefalopatía se define como un estado mental alterado, que se refleja en confusión, desorientación, cambios en el comportamiento u otro deterioro cognitivo (82).

El síndrome de fatiga crónica, también conocido como encefalomielitis miálgica, es una enfermedad neurobiológica caracterizada por fatiga extrema (sin explicación aparente), acompañada por otros signos como dolor muscular o articular, cefalea, pérdida de memoria o concentración y trastornos del sueño, entre otros. La elevada prevalencia de este síndrome en pacientes seropositivos para el CHIKV comparados con individuos seronegativos, sugiere que esta podría ser una de las secuelas más importantes de la infección por el CHIKV (83).

El chikunguña neonatal se ha descrito en Asia, África, La Réunion y en América. Las características clínicas frecuentes en los neonatos durante la epidemia en India fueron fiebre, erupción cutánea, episodios de apnea inexplicables e hiperpigmentación difusa (84). En La Réunion, los neonatos desarrollaron cuadros clínicos graves de edema cerebral y, en algunos, ocasionó discapacidad persistente (deficiencia ocular y conductual o postural) (85). Otro estudio del mismo brote encontró que el 51 % de los niños infectados al nacer tenía un retraso en el neurodesarrollo global, en comparación con los no infectados al evaluarlos a los dos años de edad. La coordinación y el lenguaje se vieron afectados con mayor frecuencia que los movimientos, la postura y la sociabilidad (86).

En Latinoamérica, el estudio de Torres, *et al.* (87), incluyó 169 neonatos, 53 de El Salvador, 79 de República Dominicana y 37 de Colombia; como síntomas más representativos se reportaron fiebre (100 %), dificultad para alimentarse (98,8 %), irritabilidad (98,2 %) y erupción cutánea (68 %). En esta cohorte, se reportó un escaso número de casos con enfermedad grave caracterizada por falla respiratoria (7,7 %), manifestaciones neurológicas como meningoencefalitis (7,15 %) y muertes (2,3 %). Por el contrario, en la primera serie de casos de transmisión vertical en Colombia, se observó una alta tasa de letalidad: 3 de 8 casos (37,5 %), y manifestaciones clínicas graves, como complicaciones cardiorrespiratorias, enterocolitis necrosante, miocarditis y meningoencefalitis (88).

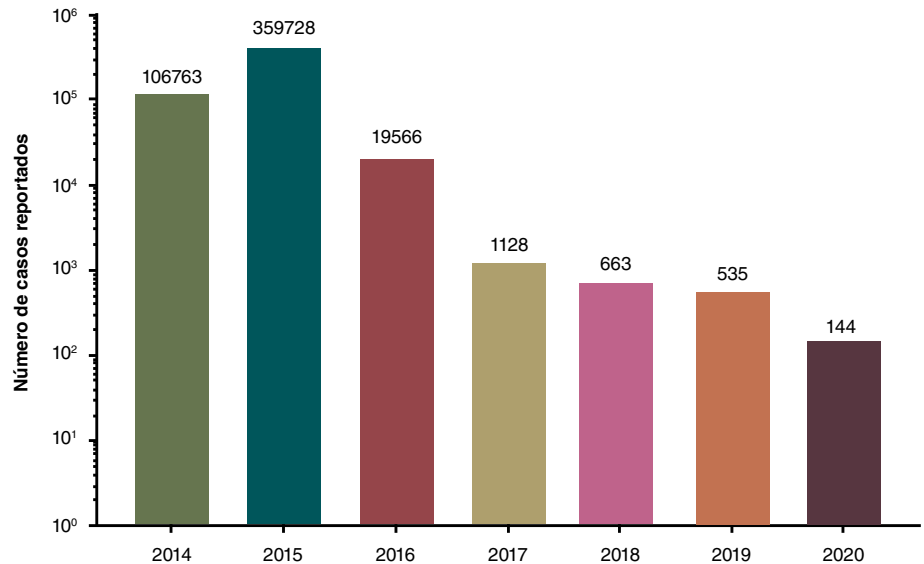


Figura 3. Casos notificados en Colombia en el periodo 2014-2020. Se revisaron los boletines epidemiológicos correspondientes a la semana epidemiológica 52 de cada año desde el 2014 hasta el 2019. Los datos del 2020 se tomaron del boletín epidemiológico número 33.

Brote epidémico colombiano

Desde la introducción del virus en las Américas en el 2013 hasta diciembre del 2015, Colombia fue uno de los países más afectados del continente; el número de casos notificados ascendió a 275.907, es decir, el 39 % de los casos notificados en el 2015 (73). En el 2014, se notificaron 106.763 casos; la región Caribe fue la más afectada al aportar el 61,9 % de los casos y, Norte de Santander, el departamento con el mayor número de registros (24.085). En el 2015, el número de notificaciones aumentó tres veces, y la región Pacífico y el Valle del Cauca fueron los más afectados, con 120.136 casos en este departamento. En ese año, en Colombia se notificó el mayor número de contagios y de muertes (54) asociadas con la infección del continente. A partir del 2016, el número de casos notificados al sistema de salud disminuyó significativamente, se registraron menos de 20.000 en el 2016, y en el 2018 y el 2019, se mantuvieron por debajo de 1.000 (89-95) (figura 3). Sin embargo, cabe destacar que, en el 2016, el virus del zika (ZIKV) ingresó al país y se diseminó en los territorios donde el DENV y el CHIKV estaban circulando, por lo que la atención y la búsqueda activa de casos se centraron en ese nuevo virus.

Debido a que los síntomas de la infección aguda por el CHIKV son similares a los causados por el DENV y a que el diagnóstico en Colombia es principalmente clínico (basado en el conjunto de signos y síntomas), es probable que el número de casos y de coinfecciones se haya subestimado. El subregistro de casos ha sido confirmado en varias regiones del país: en Girardot, departamento de Cundinamarca, por ejemplo, se notificaron 8.788 casos de CHIKV entre noviembre del 2014 y mayo del 2015; sin embargo, mediante la búsqueda activa de información en la comunidad y en cuatro instituciones de salud, se estimó un subregistro del 87 %. En otras poblaciones del Caribe colombiano, como Ovejas y Corozal, departamento de Sucre, el subregistro se calculó en 48,4 y 54,2 %, respectivamente (96).

En el 2018 y el 2019, nuestro laboratorio recolectó muestras de pacientes con síndrome febril con sospecha de infección por dengue en Cali, Villavicencio y Cartagena; a estas muestras se les hicieron las pruebas

serológicas para la detección de anticuerpos IgM contra DENV, ZIKV y CHIKV, y detección del genoma viral por RT-PCR múltiple según el protocolo previamente reportado por nuestro laboratorio (97).

En Cali, entre junio del 2018 y julio del 2019, se evaluaron 345 pacientes pediátricos, en 270 (78,2 %) de los cuales se confirmó la infección por CHIKV (243 por RT-PCR y 38 por serología). Durante todo el 2018, el departamento del Valle del Cauca reportó al sistema de salud solo 63 casos de CHIKV (93), en tanto que, entre junio y diciembre del mismo año, nuestro laboratorio confirmó la presencia del virus en 170 niños. De los 270 casos confirmados en el estudio, 143 correspondieron a infecciones únicas, 123 a coinfecciones con el DENV, dos a coinfecciones con el ZIKV, y hubo dos casos de infección con los tres arbovirus. En 157 (58,1 %) de los casos se requirió hospitalización y siete ingresaron a cuidados intensivos. En cinco pacientes se presentaron cuadros clínicos graves de la enfermedad: tres con encefalitis, uno con miocarditis y uno con síndrome hemofagocítico, hemorragia masiva y desenlace fatal. En este último paciente se confirmó la infección única con el CHIKV mediante RT-PCR y aislamiento viral.

De los pacientes atendidos en la Clínica Meta de Villavicencio, 154 se evaluaron entre junio y diciembre del 2019: en 89 se detectó el CHIKV, en 49, el DENV, y en ocho, el ZIKV; se detectaron 35 coinfecciones, 33 casos de CHIKV-DENV, uno de CHIKV-ZIKV y otro de CHIKV-DENV-ZIKV; en 62 de los 154, se confirmó la estancia en cuidados intensivos o intermedios dada la gravedad de las manifestaciones clínicas. Durante el 2019, se notificaron al sistema nacional de vigilancia 535 casos de CHIKV, cifra que se encuentra por debajo del promedio histórico del 2017 (1.128 casos) y el 2018 (663 casos); en estos dos años, el reporte de casos para el departamento de Meta fue de 64 y 31, respectivamente, equivalentes al 5,6 y el 4,6 % del total nacional (92-94). Si consideramos un 5 % de casos aportados por este departamento en el 2019, el número de casos notificados no supera los 30, casi la tercera parte de las infecciones detectadas en nuestro estudio en un periodo de seis meses.

Por último, en Cartagena, durante el segundo semestre del 2019, se evaluaron 181 pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de dengue con signos de alarma o dengue grave. Se detectó ARN viral del DENV en 89 pacientes (49 %) y del CHIKV en 95 (52 %); 28 de estos pacientes, aunque cumplían con el cuadro clínico de dengue con signos de alarma, fueron negativos en las pruebas serológicas y virológicas para DENV.

Aunque en el 2019 no hay reporte en el Sivigila por entidad territorial, Bolívar o Cartagena no se encuentran en la lista de territorios donde se concentró el mayor número de casos durante el año. En el 2018, Cartagena aportó solo seis casos de CHIKV al total nacional, por lo que es poco probable que en el 2019 este número haya aumentado por encima de los 95 casos detectados en el presente estudio.

También, se han documentado coinfecciones con DENV y ZIKV en otras regiones del territorio colombiano. En el estudio de Mercado, *et al.*, se detectaron 58 casos fatales asociados con el CHIKV en el periodo 2014-2015 y se encontró una gran frecuencia de coinfecciones de DENV-CHIKV (12 %) (98). En el análisis de Carrillo-Hernández, *et al.* (99), el porcentaje de coinfecciones fue del 21 %. La búsqueda exhaustiva de coinfecciones durante la epidemia del ZIKV en Colombia (2015-2016) arrojó un escaso número de infecciones mixtas, solo 34 en 23.871 muestras analizadas; sin embargo, siete de estos casos tuvieron un desenlace fatal e involucraron el CHIKV (100).

En Colombia, la enfermedad por el CHIKV se presentó en individuos de todas las edades y estratos socioeconómicos, aunque factores como la pobreza se encontraron asociados con la infección por el CHIKV (65). Se registraron casos con las manifestaciones típicas de la enfermedad y resolución de la infección en pocos días, así como formas graves, especialmente en neonatos y pacientes pediátricos (66,101,10249 (49%). Las manifestaciones atípicas, como el compromiso neurológico, cardiovascular, respiratorio, renal o gastrointestinal, también se documentaron (65-71,98,101-103). En cuanto a la enfermedad crónica, la prevalencia reportada varió entre las diferentes cohortes, desde un mínimo de 25 % en un grupo de 485 individuos y un periodo de seguimiento de 20 meses, hasta un máximo de 89 % en 39 individuos y un periodo de seguimiento de 37 semanas. Además de los signos reumatológicos, se reportó rigidez matutina, edema articular y enrojecimiento articular (104-108).

Aunque algunos estudios han demostrado el alto costo económico de la infección por el CHIKV en nuestro país (108-110), el impacto real de la enfermedad aún se desconoce. Algunas variables que dificultan este análisis son el subregistro de casos, la escasez de estudios de cohorte que permitan el seguimiento de individuos infectados y la falta de estudios de seroprevalencia a nivel nacional que permitan conocer la magnitud de la epidemia. La carga de la enfermedad crónica por el CHIKV medida en años de vida ajustados o perdidos por discapacidad (AVAD) para el 2014, fue de 30,61 a 34,04 por 100.000 casos, en tanto que el consolidado de las Américas fue de 25 a 28, es decir, cerca de 1,2 veces más alto (109). Si tenemos en cuenta que en el 2015 el número de casos se triplicó y que los estudios de cohorte han encontrado una prevalencia media de reumatismo inflamatorio crónico poschikunguña de casi el 50 % en la población infectada (104-108,110), es posible que estemos muy lejos de conocer la carga real de la enfermedad.

Por otro lado, en el estudio de Alvis-Zakzuk, *et al.*, que consideró el costo del tratamiento de pacientes durante la fase aguda de la enfermedad, se estimó que en los pacientes pediátricos el gasto directo de la atención (estancia hospitalaria, medicamentos y pruebas diagnósticas) fluctuó entre USD\$ 121,7 en pacientes entre los 1 y los 5 años, hasta USD\$ 563,8 en menores de un año (108). En adultos, aunque el gasto medio directo fue más bajo (USD\$ 66,6), al contemplar los gastos indirectos como transporte, medicamentos y pérdida de productividad (ausencia laboral), el costo total medio estuvo cerca de los USD\$ 150. Considerando solamente el número de casos reportados al sistema de salud hasta mediados del 2015, los autores estimaron un costo total medio de la infección por el CHIKV de USD\$ 67 millones (108).

Otro aspecto importante que hasta ahora se ha pasado por alto es la caracterización virológica de los aislamientos colombianos, tanto de los recolectados durante el periodo epidémico como los de los virus circulantes en la actualidad. Aunque se han hecho varios análisis filogenéticos que indican la introducción y dispersión del genotipo asiático entre el 2014 y el 2016 (hoy reconocido como linaje asiático-americano) (101,111), se desconoce si en el periodo posepidémico tuvo lugar la introducción y propagación del genotipo ECSA, cuya presencia se ha descrito en Brasil y México (2).

La falta de conocimiento sobre el comportamiento biológico de las cepas virales colombianas y, en general, de las Américas, sumada a que los estudios sobre el ciclo de replicación y la patogénesis de la enfermedad se han hecho con aislamientos pertenecientes al linaje IOL principalmente, debería motivar la caracterización fenotípica de aislamientos colombianos del virus.

Conclusiones

Colombia fue uno de los países del continente más afectados durante el primer brote del CHIKV en las Américas. La enfermedad afectó a individuos de todas las edades, se presentaron cuadros clínicos típicos, crónicos, graves y un número no despreciable de decesos asociados con la infección.

Aunque la descripción clínica de la enfermedad en la fase aguda fue ampliamente documentada, aún son escasos los estudios sobre la enfermedad crónica, las secuelas a largo plazo, la causa de las fatalidades, y los análisis de las consecuencias en la calidad de vida y del impacto económico generado por las dolencias después de la infección.

Esto, sumado al subregistro de casos, el escaso conocimiento sobre la circulación, la prevalencia, la introducción de nuevos genotipos en el periodo posepidémico, la ausencia de conocimiento sobre el número real de muertes asociadas con la infección y de estudios de seroprevalencia a nivel nacional para conocer la magnitud de la epidemia, lleva a pensar que el impacto real de la infección por el CHIKV en Colombia todavía se desconoce.

Referencias

1. Her Z, Kam Y, Lin R, Ng L. Chikungunya: A bending reality. *Microbes Infect.* 2009;11:1165-76. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.09.004>
2. Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. Global expansion of chikungunya virus: Mapping the 64-year history. *Int J Infect Dis.* 2017;58:69-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.006>
3. Cassadou S, Boucau S, Petit-Sinturel M, Huc P, Leparç-Goffart I, Ledrans M. Emergence of chikungunya fever on the French side of Saint Martin island, October to December 2013. *Eurosurveillance.* 2014;19:20752. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20752>
4. Organización Mundial de la Salud. Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2017 (por semanas) Semana Epidemiológica / SE 50 (actualizada al 15 de diciembre de 2017); 2017. Fecha de consulta: 1 de agosto de 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2017-dic-15-phe-CHIKV-casos-se-50.pdf>.
5. Higgs S, Vanlandingham D. Chikungunya virus and its mosquito vectors. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2015;15:231-40. <https://doi.org/10.1089/vbz.2014.1745>
6. Carvalho R, Lourenço-De-Oliveira R, Braga I. Updating the geographical distribution and frequency of *Aedes albopictus* in Brazil with remarks regarding its range in the Americas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109:787-96. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140304>
7. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, *et al.* Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: A 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2137. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002137>
8. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère B-A, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: A retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003603. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003603>
9. Economopoulou A, Domínguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, *et al.* Atypical Chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* 2009;137:534-41. <https://doi.org/10.1017/S0950268808001167>
10. Badawi A, Ryoo S, Vasileva D, Yaghoubi S. Prevalence of chronic comorbidities in chikungunya: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2018;67:107-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.12.018>
11. Powers A, Brault A, Shirako Y, Strauss E, Kang W, Strauss J, *et al.* Evolutionary relationships and systematics of the alphaviruses. *J Virol.* 2001;75:10118-31. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.21.10118-10131.2001>

12. Kulasegaran-Shyliini R, Thiviyanathan V, Gorenstein DG, Frolov I. The 5'UTR-specific mutation in VEEV TC-83 genome has a strong effect on RNA replication and subgenomic RNA synthesis, but not on translation of the encoded proteins. *Virology*. 2009;387:211-21. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.02.027>
13. Volk S, Chen R, Tsetsarkin K, Adams A, García T, Sall A, *et al.* Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. *J Virol*. 2010;84:6497-504. <https://doi.org/10.1128/JVI.01603-09>
14. Vairo F, Haider N, Kock R, Ntoumi F, Ippolito G, Zumla A. Chikungunya: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, management, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:1003-25. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.006>
15. Arankalle V, Shrivastava S, Cherian S, Gunjekar R, Walimbe A, Jadhav S, *et al.* Genetic divergence of Chikungunya viruses in India (1963-2006) with special reference to the 2005-2006 explosive epidemic. *J Gen Virol*. 2007;88:1967-76. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82714-0>
16. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli A, Panning M, *et al.* Infection with chikungunya virus in Italy: An outbreak in a temperate region. *Lancet*. 2007;370:1840-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61779-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61779-6)
17. Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge J, Souarès Y, Failloux A, *et al.* Chikungunya virus, southeastern France. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:910-13. <https://doi.org/10.3201/eid1705.101873>
18. Schuffenecker I, Iteman I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney MC, *et al.* Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med*. 2006;3:e263. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030263>
19. Hapuarachchi HC, Bandara KB, Sumanadasa SD, Hapugoda MD, Lai YL, Lee KS, *et al.* Re-emergence of Chikungunya virus in South-east Asia: Virological evidence from Sri Lanka and Singapore. *J Gen Virol*. 2010;91:1067-76. <https://doi.org/10.1099/vir.0.015743-0>
20. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog*. 2007;3:e201. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030201>
21. Sahadeo NSD, Allicock OM, De Salazar PM, Auguste AJ, Widen S, Olowokure B, *et al.* Understanding the evolution and spread of chikungunya virus in the Americas using complete genome sequences. *Virus Evol*. 2017;3:vex010. <https://doi.org/10.1093/VE/VEX010>
22. Leparc-Goffart I, Nougaière A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet*. 2014;383:514. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60185-9)
23. Tan Y, Pickett BE, Shrivastava S, Gresh L, Balmaseda A, Amedeo P, *et al.* Differing epidemiological dynamics of Chikungunya virus in the Americas during the 2014-2015 epidemic. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006670. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006670>
24. Stapleford KA, Moratorio G, Henningson R, Chen R, Matheus S, Enfissi A, *et al.* Whole-genome sequencing analysis from the Chikungunya virus Caribbean outbreak reveals novel evolutionary genomic elements. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004402. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004402>
25. Rupp JC, Sokoloski KJ, Gebhart NN, Hardy RW. Alphavirus RNA synthesis and non-structural protein functions. *J Gen Virol*. 2015;96:2483-500. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000249>
26. Lulla V, Kim DY, Frolova EI, Frolov I. The amino-terminal domain of alphavirus capsid protein is dispensable for viral particle assembly but regulates RNA encapsidation through cooperative functions of its subdomains. *J Virol*. 2013;87:12003-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01960-13>
27. Soonsawad P, Xing L, Milla E, Espinoza JM, Kawano M, Marko M, *et al.* Structural evidence of glycoprotein assembly in cellular membrane compartments prior to *Alphavirus* budding. *J Virol*. 2010;84:11145-51. <https://doi.org/10.1128/jvi.00036-10>
28. Yap ML, Klose T, Urakami A, Hasan SS, Akahata W, Rossmann MG. Structural studies of Chikungunya virus maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:13703-07. <https://doi.org/10.1073/pnas.1713166114>
29. Ramsey J, Mukhopadhyay S. Disentangling the frames, the state of research on the alphavirus 6K and TF proteins. *Viruses*. 2017;9:228. <https://doi.org/10.3390/v9080228>
30. Wintachai P, Wikan N, Kuadkitkan A, Jaimipuk T, Ubol S, Pulmanusahakul R, *et al.* Identification of prohibitin as a Chikungunya virus receptor protein. *J Med Virol*. 2012;84:1757-70. <https://doi.org/10.1002/jmv.23403>

31. Moller-Tank S, Kondratowicz AS, Davey RA, Rennert PD, Maury W. Role of the phosphatidylserine receptor TIM-1 in enveloped-virus entry. *J Virol.* 2013;87:8327-41. <https://doi.org/10.1128/jvi.01025-13>
32. Silva LA, Khomandiak S, Ashbrook AW, Weller R, Heise MT, Morrison TE, *et al.* A single-amino-acid polymorphism in Chikungunya virus E2 glycoprotein influences glycosaminoglycan utilization. *J Virol.* 2014;88:2385-97. <https://doi.org/10.1128/jvi.03116-13>
33. Zhang R, Kim AS, Fox JM, Nair S, Basore K, Klimstra WB, *et al.* Mxra8 is a receptor for multiple arthritogenic alphaviruses. *Nature.* 2018;557:570-4. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0121-3>
34. van Duijl-Richter MK, Hoornweg TE, Rodenhuis-Zybert IA, Smit JM. Early events in Chikungunya virus infection-from virus cell binding to membrane fusion. *Viruses.* 2015;7:3647-74. <https://doi.org/10.3390/v7072792>
35. Uchime O, Fields W, Kielian M. The role of E3 in pH protection during alphavirus assembly and exit. *J Virol.* 2013;87:10255-62. <https://doi.org/10.1128/JVI.01507-13>
36. Ozden S, Huerre M, Riviere J-P, Coffey L, Afonso P, Mouly V, *et al.* Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. *PLoS ONE.* 2007;2:e527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000527>
37. Sharp T, Keating MK, Shieh W-J, Bhatnagar J, Bollweg B, Levine R, *et al.* Clinical characteristics, histopathology, and tissue immunolocalization of chikungunya virus antigen in fatal cases. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa837. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa837>
38. Morrison TE, Oko L, Montgomery SA, Whitmore AC, Lotstein AR, Gunn BM, *et al.* A mouse model of chikungunya virus-induced musculoskeletal inflammatory disease: Evidence of arthritis, tenosynovitis, myositis, and persistence. *Am J Pathol.* 2011;178:32-40. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.018>
39. Issac TH, Tan EL, Chu JJ. Proteomic profiling of chikungunya virus-infected human muscle cells: Reveal the role of cytoskeleton network in CHIKV replication. *J Proteomics.* 2014;108:445-64. <https://doi.org/10.1016/J.JPROT.2014.06.003>
40. Hussain KM, Lee RC, Ng MM, Chu JJ. Establishment of a novel primary human skeletal myoblast cellular model for chikungunya virus infection and pathogenesis. *Sci Rep.* 2016;6:21406. <https://doi.org/10.1038/srep21406>
41. Couderc T, Chrétien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M, Guivel-Benhassine F, *et al.* A mouse model for Chikungunya: Young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog.* 2008;4:e29. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0040029>
42. Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, *et al.* Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest.* 2010;120:894-906. <https://doi.org/10.1172/JCI40104>
43. Wikan N, Sakoonwatanyoo P, Ubol S, Yoksan S, Smith DR. Chikungunya virus infection of cell lines: Analysis of the East, Central and South African lineage. *PLoS ONE.* 2012;7:e31102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031102>
44. Zhang X, Huang Y, Wang M, Yang F, Wu C, Huang D, *et al.* Differences in genome characters and cell tropisms between two chikungunya isolates of Asian lineage and Indian Ocean lineage. *Virol J.* 2018;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12985-018-1024-5>
45. Kashyap RS, Morey SH, Chandak NH, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Detection of viral antigen, IgM and IgG antibodies in cerebrospinal fluid of Chikungunya patients with neurological complications. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010;7:12. <https://doi.org/10.1186/1743-8454-7-12>
46. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, Trotot PK, Denizot M, Lee-Pat-Yuen G, *et al.* Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol.* 2010;91:121-9. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2009.12.006>
47. Fraiser C, Koraka P, Belghazi M, Bakli M, Granjeaud S, Pophillat M, *et al.* Kinetic analysis of mouse brain proteome alterations following Chikungunya virus infection before and after appearance of clinical symptoms. *PLoS ONE.* 2014;9:e91397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091397>
48. Her Z, Malleret B, Chan M, Ong E, Wong S, Kwek D, *et al.* Active infection of human blood monocytes by Chikungunya virus triggers an innate immune response. *J Immunol.* 2010;184:5903-13. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904181>

49. Teng T-S, Foo S-S, Simamarta D, Lum F-M, Teo T-H, Lulla A, *et al.* Viperin restricts chikungunya virus replication and pathology. *J Clin Invest.* 2012;122:4447-60. <https://doi.org/10.1172/JCI63120>
50. Thiberville S, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: A clinical and virological investigation of outpatients on Réunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2004. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002004>
51. Hua C, Combe B. Chikungunya virus-associated disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:69. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0694-0>
52. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of post-Chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2016;68:1849-58. <https://doi.org/10.1002/acr.22900>
53. Edington F, Varjão D, Melo P. Incidence of articular pain and arthritis after chikungunya fever in the Americas: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Jt Bone Spine.* 2018;85:669-78. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.03.019>
54. Hoarau JJ, Jaffar-Bandjee MC, Krejbich-Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, *et al.* Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol.* 2010;184:5914-27. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900255>
55. Chow A, Her Z, Ong EK, Chen J, Dimatatac F, Kwek D, *et al.* Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Infect Dis.* 2011;203:149-57. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq042>
56. Poo YS, Rudd PA, Gardner J, Wilson J, Larcher T, Colle M-A, *et al.* Multiple immune factors are involved in controlling acute and chronic Chikungunya virus infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3354. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003354>
57. Pinto JR, da Silva Junior GB, Mota RMS, Martins P, Santos A, de Moura DC, *et al.* Clinical profile and factors associated with hospitalization during a Chikungunya epidemic in Ceará, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:57:e20190167. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0167-2019>
58. Rollé A, Schepers K, Cassadou S, Madeux B, Hermann-Storck C, Fabre I, *et al.* Severe sepsis and septic shock associated with chikungunya virus infection, Guadeloupe, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:891-94. <https://doi.org/10.3201/eid2205.151449>
59. Dorléans F, Hoen B, Najioullah F, Herrmann-Storck C, Schepers K, Abel S, *et al.* Outbreak of chikungunya in the French Caribbean islands of Martinique and Guadeloupe: Findings from a hospital-based surveillance system (2013-2015). *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98:1819-25. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0719>
60. Danis-Lozano R, Díaz-González EE, Trujillo-Murillo K del C, Caballero-Sosa S, Sepúlveda-Delgado J, Malo-García I, *et al.* Clinical characterization of acute and convalescent illness of confirmed chikungunya cases from Chiapas, S. Mexico: A cross sectional study. *PLoS ONE.* 2017;12:e0186923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186923>
61. Galán-Huerta KA, Martínez-Landeros E, Delgado-Gallegos JL, Caballero-Sosa S, Malo-García I, Fernández-Salas I, *et al.* Molecular and clinical characterization of Chikungunya virus infections in Southeast México. *Viruses.* 2018;10:248. <https://doi.org/10.3390/v10050248>
62. Hsu CH, Cruz-López F, Vargas-Torres D, Pérez-Padilla J, Lorenzi O, Rivera A, *et al.* Risk factors for hospitalization of patients with chikungunya virus infection at sentinel hospitals in Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13:e0007084. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007084>
63. Torres JR, Córdova L, Castro JS, Rodríguez L, Saravia V, Arvelaez J, *et al.* Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere: A Venezuelan experience. *IDCases.* 2015;2:6-10. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2014.12.002>
64. Torres JR, Córdova L, Saravia V, Arvelaez J, Castro JS. Nasal skin necrosis: An unexpected new finding in severe Chikungunya fever. *Clin Infect Dis.* 2016;62:78-81. <https://doi.org/10.1093/cid/civ718>
65. Rueda JC, Santos AM, Angarita JI, Giraldo R, Saldarriaga E-L2, Ballesteros J, *et al.* Demographic and clinical characteristics of chikungunya patients from six Colombian cities, 2014-2015. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8:1490-500. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1678366>

66. Calvo EP, Coronel-Ruiz C, Velazco S, Velandia-Romero M, Castellanos JE. Diagnóstico diferencial de dengue y chikungunya en pacientes pediátricos. *Biomédica*. 2015;36:35-3. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2982>
67. Raad JJ, Rosero AS, Martínez JV, Parodye A, Raadf RJ, Caballero D, *et al.* Respuesta inmunitaria de una población del caribe colombiano infectada con el virus chikungunya. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23:85-91. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.03.003>
68. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E, Guzmán L, Beltrán M, Gasque P, *et al.* Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. *J Clin Virol*. 2018;103:16-8. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2018.03.009>
69. De la Hoz JM, Bayona B, Viloría S, Accini JL, Juan-Vergara HS, Viasus D. Fatal cases of Chikungunya virus infection in Colombia: Diagnostic and treatment challenges. *J Clin Virol*. 2015;69:27-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.05.021>
70. Muñoz CM, Castillo JO, Salas D, Valderrama MA, Rangel CT, Vargas HP, *et al.* Atypical mucocutaneous manifestations in neonates and infants with chikungunya fever in the municipalities of Cúcuta, Los Patios and Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014. *Biomédica*. 2016;36:368-77. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2760>
71. Villamil-Gómez WE, Ramírez-Vallejo E, Cardona-Ospina JA, Silvera LA, Rodríguez-Morales AJ. Electrocardiographic alterations in patients with chikungunya fever from Sucre, Colombia: A 42-case series. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:510-2. <https://doi.org/10.1016/J.TMAID.2016.06.004>
72. Bonifay T, Prince C, Neyra C, Demar M, Rousset D, Kallel H, *et al.* Atypical and severe manifestations of chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. *PLoS ONE*. 2018;13:e0207406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207406>
73. Pan American Health Organization/Health Information Platform for the Americas. PAHO/WHO Data - Weekly Report. Fecha de consulta: 12 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/chikv-en/550-chikv-weekly-en.html>.
74. De Brito CAA. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50:585-9. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0479-2016>
75. Freitas ARR, Cavalcanti L, von Zuben AP, Donalísio MR. Excess mortality related to Chikungunya epidemics in the context of co-circulation of other Arboviruses in Brazil. *PLoS Curr*. 2017;9:ecurrents.outbreaks.14608e586cd321d8d5088652d7a0d884. <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.14608e586cd321d8d5088652d7a0d884>
76. Freitas AR, Alarcón-Elbal PM, Donalísio MR. Excess mortality in Guadeloupe and Martinique, islands of the French West Indies, during the chikungunya epidemic of 2014. *Epidemiol Infect*. 2018;146:2059-65. <https://doi.org/10.1017/S0950268818002315>
77. Freitas ARR, Donalísio MR, Alarcón-Elbal PM. Excess mortality and causes associated with Chikungunya, Puerto Rico, 2014-2015. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:2352-5. <https://doi.org/10.3201/eid2412.170639>
78. Freitas ARR, Alarcón-Elbal PM, Paulino-Ramírez R, Donalísio MR. Excess mortality profile during the Asian genotype chikungunya epidemic in the Dominican Republic, 2014. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018;112:443-9. <https://doi.org/10.1093/trstmh/try072>
79. Gérardin P, Fianu A, Malvy D, Boussaïd K, Rollot O, Michault A, *et al.* Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: The TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med*. 2011;9:5. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-5>
80. Soumahoro M-K, Gérardin P, Boëlle P-Y, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, *et al.* Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2009;4:e7800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007800>
81. Rahim AA, Thekkekara RJ, Bina T, Paul BJ. Disability with persistent pain following an epidemic of chikungunya in rural south India. *J Rheumatol*. 2016;43:440-4. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141609>
82. Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA, Soares CN, Ferreira MLB, Solomon T. The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2018;28:e1978. <https://doi.org/10.1002/rmv.1978>
83. Duvignaud A, Fianu A, Bertolotti A, Jaubert J, Michault A, Poubeau P, *et al.* Rheumatism and chronic fatigue, the two facets of post-chikungunya disease: The TELECHIK cohort study on Reunion island. *Epidemiol Infect*. 2018;146:633-41. <https://doi.org/10.1017/S0950268818000031>

84. Passi GR, Khan YZ, Chitnis DS. Chikungunya infection in neonates. *Indian Pediatr.* 2008;45:240-2.
85. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, *et al.* Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med.* 2008;5:413-23. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050060>
86. Gérardin P, Sampéris S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri J-L, *et al.* Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child Chikungunya virus infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2996. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002996>
87. Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Dueñas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, del Castillo JB. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis.* 2016;51:85-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.09.009>
88. Villamil-Gómez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, González-Vergara A, Molineros-Palacios T, Barrios-Corrales M, *et al.* Congenital Chikungunya virus infection in Sincelajo, Colombia: A case series. *J Trop Pediatr.* 2015;61:386-92. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmv051>
89. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semana 53. 2014. Fecha de consulta: 15 de julio de 2020. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2014_Boletin_epidemiologico_semana_53.pdf
90. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semana 52. 2015. Fecha de consulta: 15 de julio de 2020. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2015_Boletin_epidemiologico_Semana_52.pdf
91. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semana 52. 2016. Fecha de consulta: 15 de julio de 2020. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2016_Boletin_epidemiologico_semana_52_.pdf
92. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semana 52. 2017. Fecha de consulta: 15 de julio de 2020. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2017_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf
93. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semana 52. 2018. Fecha de consulta: 15 de julio de 2020. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2018_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf
94. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semana 52. 2019. Fecha de consulta: 15 de julio de 2020. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf
95. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semana 33. 2020. Fecha de consulta: 26 de agosto de 2020. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_33.pdf
96. Oviedo-Pastrana M, Méndez N, Mattar S, Arrieta G, Gomezcaeres L. Lessons learned of emerging Chikungunya virus in two populations of social vulnerability of the Colombian tropics: Epidemiological analysis. *Arch Public Heal.* 2018;76:36. <https://doi.org/10.1186/s13690-018-0284-2>
97. Calvo EP, Sánchez-Quete F, Durán S, Sandoval I, Castellanos JE. Easy and inexpensive molecular detection of dengue, chikungunya and zika viruses in febrile patients. *Acta Trop.* 2016;163:32-7. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.07.021>
98. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E, Pardo L, Rico A, Campo E, *et al.* Clinical and histopathological features of fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection in Colombia, 2014 to 2015. *Eurosurveillance.* 2016;21:30244. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.22.30244>
99. Carrillo-Hernández MY, Ruiz-Saenz J, Villamizar LJ, Gómez-Rangel SY, Martínez-Gutiérrez M. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. *BMC Infect Dis.* 2018;18:61. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2976-1>
100. Mercado-Reyes M, Acosta-Reyes J, Navarro-Lechuga E, Corchuelo S, Rico A, Parra E, *et al.* Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: Results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e-77. <https://doi.org/10.1017/S095026881800359X>
101. Mattar S, Miranda J, Pinzón H, Tique V, Bolanos A, Aponte J, *et al.* Outbreak of chikungunya virus in the north Caribbean area of Colombia: clinical presentation and phylogenetic analysis. *J Infect Dev Ctries.* 2015;9:1126-32. <https://doi.org/10.3855/jidc.6670>

102. Pinzón-Redondo H, Paternina-Caicedo A, Barrios-Redondo K, Zarate-Vergara A, Tirado-Pérez I, Fortich R, *et al.* Risk factors for severity of chikungunya in children: A prospective assessment. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:702-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001135>
103. Villamil-Gómez W, Silvera LA, Páez-Castellanos J, Rodríguez-Morales AJ. Guillain-Barré syndrome after Chikungunya infection: A case in Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:140-1. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2015.05.012>
104. Rodríguez-Morales AJ, Calvache-Benavides CE, Giraldo-Gómez J, Hurtado-Hurtado N, Yepes-Echeverri MC, García-Loaíza J, *et al.* Post-chikungunya chronic arthralgia: Results from a retrospective follow-up study of 131 cases in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14:58-9. <https://doi.org/10.1016/J.TMAID.2015.09.001>
105. Rodríguez-Morales AJ, Villamil-Gómez W, Merlano-Espinosa M, Simone-Kleber L. Post-chikungunya chronic arthralgia: A first retrospective follow-up study of 39 cases in Colombia. *Clin Rheumatol.* 2016;35:831-2. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3041-8>
106. Consuegra-Rodríguez MP, Hidalgo-Zambrano DM, Vásquez-Serna H, Jiménez-Cañizales CE, Parra-Valencia E, Rodríguez-Morales AJ. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: Follow-up of cases after 1 year of infection in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis.* 2018;21:62-8. <https://doi.org/10.1016/J.TMAID.2017.11.013>
107. Chang AY, Encinales L, Porras A, Pacheco N, Reid SP, Martins K, *et al.* Frequency of chronic joint pain following chikungunya virus infection: A Colombian cohort study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2018;70:578-84. <https://doi.org/10.1002/art.40384>
108. Alvis-Zakzuk N, 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 Heal Reg Issues.* 2018;17:32-7. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2018.01.004>
109. Cardona-Ospina JA, Díaz-Quijano FA, Rodríguez-Morales AJ. Burden of chikungunya in Latin American countries: Estimates of disability-adjusted life-years (DALY) lost in the 2014 epidemic. *Int J Infect Dis.* 2015;38:60-1. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.07.015>
110. Rodríguez-Morales AJ, Anaya JM. Impact of emerging arthritogenic arboviruses in Colombia and Latin America. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23:145-7. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.08.001>
111. Villero-Wolf Y, Mattar S, Puerta-González A, Arrieta G, Muskus C, Hoyos R, *et al.* Genomic epidemiology of Chikungunya virus in Colombia reveals genetic variability of strains and multiple geographic introductions in outbreak, 2014. *Sci Rep.* 2019;9:9970. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45981-8>

Cartas al editor

Lima, 9 de marzo de 2021

Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*
Bogotá, D.C., Colombia

Estimados editores

En el suplemento 2 del volumen 40 de la revista se publicó el artículo titulado “Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en Bogotá, Colombia” en el cual se utilizó la prueba estadística de comparación de medias mediante la *t* de Student según el paradigma clásico (también llamado frecuentista) en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 para estimar si había diferencia significativa en el promedio de días de respiración mecánica asistida entre los pacientes con enfermedad grave y aquellos que no la presentaron (1). En ese contexto, expongo aquí un ejemplo de un nuevo análisis bayesiano (2) con los datos del valor de *t* de -6.046 y los tamaños muestrales de 71 y 33.

En ciencias de la salud, se recomienda la replicación de los estudios con base en las pruebas de significación, con el fin de generar datos de mayor credibilidad. Ello puede hacerse mediante la inferencia bayesiana (probabilidad de los datos al confrontar la hipótesis nula con la alterna) (2,3). Mediante el factor de Bayes se cuantifica el grado en que los datos respaldan una u otra hipótesis para trascender la interpretación dicotómica del rechazo o aceptación de la hipótesis nula (2,3). Esta alternativa metodológica permite hacer inferencias a partir de los resultados observados en una muestra o población y plantear conclusiones que van más allá del marco estudiado, cuya interpretación se basa en el esquema de clasificación de valores de Jeffreys (4): débil, moderado, fuerte, muy fuerte y extremo (tabla 1).

Las dos interpretaciones comunes del factor de Bayes en estudios comparativos son el FB_{10} (a favor de la hipótesis alternativa de diferencia), el FB_{01} (a favor de la hipótesis nula de no diferencia) y el intervalo de confianza de 95 % (5). En la reevaluación bayesiana que presento aquí, ambos criterios obtuvieron los siguientes valores: $FB_{10}=416000$, $FB_{01}=2,4e-06$ e $IC_{95\%}$ de -0,957 a -0,436. Estos hallazgos son una evidencia extrema a favor de la hipótesis estadística alterna de diferencia de medias reportada por Motta, *et al.* (1).

Tabla 1. Valores de interpretación cuantificable del factor de Bayes

>100	Extrema	Hipótesis alternativa
30+100	Muy fuerte	Hipótesis alternativa
10+30	Fuerte	Hipótesis alternativa
3,1-10	Moderado	Hipótesis alternativa
1,1-3	Débil	Hipótesis alternativa
1	0	Sin evidencia
0,3-0,9	Débil	Hipótesis nula
0,29-0,1	Moderado	Hipótesis nula
0,09-0,03	Fuerte	Hipótesis nula
0,03-0,01	Muy fuerte	Hipótesis nula
<0,01	Extrema	Hipótesis nula

Nota: creación propia según la escala de clasificación de Jeffreys (4)

Asimismo, se reporta el parámetro *máximo* del factor de Bayes ($\max FB_{10} = 474181$) para determinar la estabilidad de los resultados, cuyo valor similar implica una mayor coherencia de los hallazgos de la inferencia bayesiana.

El factor de Bayes es de gran utilidad en otros análisis estadísticos, entre ellos, las pruebas de significación (6-8). Se aconseja este método alternativo porque, en diversas investigaciones biomédicas, el tamaño de la muestra es pequeño y restringido a poblaciones clínicas específicas, lo que puede conducir a resultados controversiales debido a su limitado poder estadístico (menor probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es falsa) y a una mayor prevalencia de falsos positivos o errores de tipo I (9).

Se ha recomendado reportar los tamaños de efecto para reforzar los valores de p . Sin embargo, aún no hay un consenso claro sobre las pautas para su interpretación, ya que dichos criterios varían entre las diversas áreas y disciplinas de la salud, y según el tipo de investigación, las medidas específicas utilizadas y las poblaciones de interés (9). Asimismo, se carece de un valor estándar para el área biomédica, por lo que el uso del factor de Bayes es un gran aporte metodológico en este ámbito. Es aconsejable hacer estimaciones concluyentes o superiores ($FB_{10} > 10$) para una mayor certeza de la confirmación de la hipótesis alterna.

En conclusión, la inferencia bayesiana es esencial para precisar el grado de fuerza probatoria de las hipótesis estadísticas más allá del modelo de las pruebas de significación y para tomar decisiones clínicas a partir de los resultados en futuros estudios experimentales biomédicos o estudios clínicos de impacto en la salud de los pacientes.

Cristian Antony Ramos-Vera

Área de investigación, Universidad César Vallejo, Lima, Perú

Referencias

1. Motta JC, Novoa D, Gómez CC, Moreno J, Vargas L, Pérez J, *et al.* Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en Bogotá, Colombia. *Biomédica*, 2020;40(Supl.2):116-30. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5764>
2. Ly A, Raj A, Etz A, Gronau QF, Wagenmakers E-J. Bayesian reanalyses from summary statistics: A guide for academic consumers. *Adv Meth Pract Psychol Sci*. 2018;1:367-74. <https://doi.org/10.1177/2515245918779348>
3. Marsmann M, Wagenmakers E.J. Bayesian benefits with JASP. *Eur J Dev Psychol*. 2017;14:545-55. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.11.003>
4. Jeffreys H. *Theory of probability*. Oxford: Oxford University Press; 1961.
5. Goss-Sampson MA. *Bayesian Inference in JASP: A guide for students*. University of Amsterdam: JASP team; 2020. <http://dx.doi.org/10.17605/OSF.IO/CKNXM>
6. Quintana DS, Williams DR. Bayesian alternatives for common null-hypothesis significance tests in psychiatry: A non-technical guide using JASP. *BMC Psychiatry*. 2018;18:178. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1761-48>
7. Kelter R. Bayesian alternatives to null hypothesis significance testing in biomedical research: A non-technical introduction to Bayesian inference with JASP: *BMC Med Res Methodol*. 2020;20:1-12. <https://doi.org/10.1186/s12874-020-00980-6>
8. Ramos-Vera CA. Replicación bayesiana: cuán probable es la hipótesis nula e hipótesis alterna. *Educ Méd*. 2020. Epub 2020 Dic 02. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2020.09.014>
9. Brydges CR. Effect size guidelines, sample size calculations, and statistical power in gerontology. *Innov Aging*. 2019;3:igz036. <https://doi.org/10.1093/geroni/igz036>

Bogotá, 1 de mayo de 2021

Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*
Bogotá, D.C., Colombia

Estimados señores:

Esta carta tiene como fin dar respuesta a un comentario que hemos recibido sobre nuestro estudio publicado en el volumen 40 de la revista sobre factores pronósticos en pacientes hospitalizados con Covid-19 (1). El comentario presenta un ejemplo de análisis bayesiano de una de las variables medidas en nuestro estudio (promedio de días de respiración mecánica) y su efecto sobre la gravedad de la enfermedad. Dicho análisis plantea la necesidad de usar métodos bayesianos (factor bayesiano) como método aconsejado en la investigación para interpretar el grado de certeza de la aceptación de la hipótesis alterna, así como la de replicar el análisis de la prueba de independencia, que en nuestro estudio se hizo con la *t* de Student con resultado significativo.

Comprendemos las ventajas de utilizar los métodos bayesianos para llegar a inferencias en la investigación. Entre las más relevantes están la posibilidad de incorporar información previa sobre un parámetro y usarla para estimaciones posteriores, la de hacer inferencias cuando el tamaño de la muestra es pequeño procediendo como se haría si se contara con tamaños de muestra grandes, y el hecho de que brinda respuestas interpretables (2).

A pesar de que el uso de los métodos bayesianos se ha venido extendiendo a varios de los campos que involucran el uso de la estadística, es importante señalar que no están exentos de críticas. Uno de los problemas planteados por este paradigma es su gran dependencia en la subjetividad por recurrir a la identificación de una probabilidad *a priori* establecida por el investigador (3). Otros inconvenientes tienen que ver con el desarrollo matemático de algunas de las pruebas métricas utilizadas, como el *R* al cuadrado que, según Gelman, *et al.* (4), representa un problema para el ajuste de modelos mediante métodos bayesianos, aspecto que aún está en proceso de mejorarse. Por último, en lo relacionado con el factor de Bayes, Morey, *et al.* (5), plantean que este es demasiado sensible a las distribuciones *a priori* y que dichas distribuciones son difíciles de determinar.

En el contexto de nuestro estudio, encontramos las siguientes limitaciones para aplicar estos métodos:

1. La inferencia realizada con el factor de Bayes que nos presenta el autor para la variable del promedio de días de asistencia respiratoria mecánica y su efecto en la gravedad de la Covid-19, no era necesaria dado que dicha asistencia mecánica está implícita en la definición de caso grave. Por ello, en nuestro estudio no hicimos inferencia en torno a esta variable como se explica en la construcción y reporte final del modelo.
2. La inferencia bayesiana requiere conocer probabilidades *a priori*, las cuales pueden llegar a ser subjetivas, o desconocerse, por lo que debe tenerse cuidado en el momento de elegir las para no obtener resultados sesgados. En el momento del estudio no conocíamos la probabilidad *a priori* de recibir asistencia respiratoria mecánica, dato que no debe ignorarse, ya que influye fuertemente en los resultados.

En conclusión, es de suma importancia para los investigadores saber que existen alternativas frente al análisis frecuentista y que una de las más prometedoras es la de los métodos bayesianos. El establecimiento de las diferencias y similitudes de los dos métodos, así como de sus ventajas y desventajas, proporciona a los investigadores una mirada más amplia de los métodos posibles para responder las preguntas de investigación y decidir cuál es mejor en cada contexto. También, es cierto que está creciendo ampliamente el interés por usar métodos bayesianos debido al aumento en la capacidad de los computadores de escritorio que hoy permiten llevar a cabo estos análisis.

Juan Camilo Motta

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia

Referencias

1. Camilo MJ, Novoa DJ, Gómez CC, Moreno JM, Vargas L, Pérez J, *et al.* Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):116-30.
2. Kruschke JK, Liddell TM. Bayesian data analysis for newcomers. *Psychon Bull Rev*. 2018;25:155-77.
3. Greenland S. Bayesian perspectives for epidemiological research: I. Foundations and basic methods. *Int J Epidemiol*. 2006;35:765-75.
4. Gelman A, Goodrich B, Gabry J, Vehtari A. R-squared for Bayesian regression models. Vol. 73, *American Statistician*. American Statistical Association; 2019. p. 307-9.
5. Morey RD, Romeijn J-W, Rouder JN. The philosophy of Bayes factors and the quantification of statistical evidence. *J Math Psychol*. 2016;72:6-18.

Cartas al editor

Bogotá, 9 de junio de 2021

Señores
Comité Editorial
Revista Biomédica
La ciudad

Estimados señores:

El año pasado publicamos dos artículos en *Biomédica* en los que se estudiaron los sistemas de vigilancia en salud pública en Colombia y sus departamentos usando la ley de Benford, con el fin de evaluar la calidad de los datos reportados (1,2). Como consecuencia de la lista clasificatoria, en algunos departamentos se suscitó una controversia por cuanto los hallazgos revelaban limitaciones en torno a la calidad objetiva de los reportes, una de las labores de salud pública fundamentales para el manejo adecuado de una epidemia. Más allá de esto, que a nuestro juicio es una crítica positiva que contribuye a definir mejores estrategias sanitarias, emergieron inquietudes sobre los factores determinantes que subyacen a estas diferencias sobre la capacidad de manejo de la pandemia en cada departamento.

Las hipótesis iniciales sugirieron que dichos factores determinantes estaban probablemente asociados con características o circunstancias propias de la búsqueda y el diagnóstico de los casos de infección por SARS-CoV-2, cuya técnica analítica se soporta en pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*Reverse Transcriptase quantitative PCR*, RT-qPCR). Epidemiológicamente, la detección de casos se fundamenta en la búsqueda activa de contactos de los casos conocidos (fruto del llamado “cerco epidemiológico”), en el diagnóstico fortuito cuando la prueba se hace por alguna necesidad propia de cada persona (casos asintomáticos), y el diagnóstico clínico cuando se presentan casos que ameritan atención hospitalaria (casos sintomáticos), principalmente. Es decir, corresponde a actividades de “epidemiología de campo”.

La otra consideración importante es la disponibilidad de laboratorios para realizar la RT-qPCR, dado que no es una prueba que convencionalmente esté disponible en los laboratorios clínicos de Colombia. Por ello, a partir de lo dispuesto por la normatividad colombiana, en especial el Artículo 16 del Decreto 2323 de 2006, en los laboratorios departamentales de salud pública recae la responsabilidad de un diagnóstico oportuno como respuesta durante las crisis sanitarias. En ese sentido, tener disponible un laboratorio con capacidad diagnóstica en el territorio resulta fundamental, pues disminuye los tiempos de respuesta. Sin embargo, a efectos de la medición del desempeño del sistema sanitario público, no es lo mismo tener a cargo del diagnóstico a un laboratorio clínico (privado o público), una institución académica o de investigación, o un laboratorio departamental de salud pública. Este último implica una serie de esfuerzos y gestiones que bien pueden informar sobre la calidad de la respuesta gubernamental, tanto en la preparación como durante la pandemia.

En este contexto, se solicitó mediante un derecho de petición dirigido al Instituto Nacional de Salud, el listado por departamento de los laboratorios con capacidad de realizar las mencionadas pruebas y la fecha de inicio de los diagnósticos. Una vez obtenida la información, se rehizo el análisis objetivo de la calidad del reporte de casos de COVID-19 considerando como variable

dependiente el cumplimiento o no de la ley de Benford y como determinantes, la presencia de cualquier laboratorio con capacidad diagnóstica, el laboratorio gubernamental con capacidad diagnóstica y los tiempos entre el primer caso en el departamento y el inicio de actividades de este tipo de laboratorios. Los resultados sugirieron que los datos provenientes de los territorios donde el laboratorio gubernamental tenía la capacidad de realizar la prueba de RT-qPCR mostraban una mejor calidad, lo que sugiere un mejor desempeño de los procesos de vigilancia en salud pública (cuadro 1).

Cuadro 1. Asociación entre la buena calidad de los datos de la vigilancia en salud pública y la presencia de un laboratorio departamental de salud pública con capacidad para realizar pruebas de RT-qPCR en Colombia (n=33)

Variable	OR ^a	p	IC _{95%}
Laboratorio estatal con capacidad de RT-qPCR*	9,63	0,0183	1,36 – 119,92
Sensibilidad (%)	77,78		
Especificidad (%)	75,00		
Clasificación correcta (%)	75,76		

^a Odds ratio obtenido con regresión logística exacta

* Datos oficiales del Instituto Nacional de Salud (corte a septiembre 1° de 2020)

En Colombia, estos resultados son llamativos dado que la organización del sistema de salud prioriza las acciones individuales de atención sobre las actividades de salud pública, a la vez que las aseguradoras públicas y privadas son ampliamente criticadas por su deficiente desempeño (3,4).

Lo anterior refuerza la hipótesis de que un adecuado desempeño cuantitativo de la vigilancia en salud pública debe estar sustentado en la optimización de los procesos públicos de gestión e inversión, para así garantizar la prontitud en la instalación y el funcionamiento óptimo de los laboratorios de salud pública departamentales. La evidencia en este sentido es contundente en la medida en que, si la proporción de casos detectados se incrementa en 10 % mediante un adecuado rastreo de contactos, la mortalidad por COVID-19 se reduciría entre 0,8 y 3,4 % (5). Que estos resultados sirvan para definir las inversiones futuras en salud pública en los territorios, porque la crisis sanitaria actual no será la última que enfrentemos. Más vale prepararse desde ahora para las siguientes epidemias y pandemias.

Alvaro Javier Idrovo

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

José Moreno-Montoya

Subdirección de Estudios Clínicos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia

Referencias

1. Manrique-Hernández EF, Moreno-Montoya J, Hurtado-Ortiz A, Prieto-Alvarado FE, Idrovo AJ. Desempeño del sistema de vigilancia colombiano durante la pandemia de COVID-19: evaluación rápida de los primeros 50 días. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):96-103. <https://10.7705/biomedica.5582>
2. Hurtado-Ortiz A, Moreno-Montoya J, Prieto-Alvarado FE, Idrovo AJ. Evaluación comparativa de la vigilancia en salud pública de COVID-19 en Colombia: primer semestre. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):96-103. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5812>
3. Portillo-Riascos LH. La historia se repite: grandes retos para gobiernos débiles. *Univ Salud*. 2020;22(3):315-26. <https://doi.org/10.22267/rus.202203.204>
4. Rueda JP. Frente al covid-19, las EPS hacen mal casi todo: Alcalde de Cali. *El Tiempo*, 31 de julio, 2020. <https://www.eltiempo.com/colombia/cali/coronavirus-cali-entrevista-al-alcalde-jorge-ivan-ospina-critica-a-eps-por-covid-19-noticias-524788>
5. Vecino-Ortiz AI, Villanueva-Congote J, Zapata-Bedoya S, Cucunubá ZM. Impact of contact tracing on COVID-19 mortality: An impact evaluation using surveillance data from Colombia. *PLoS One*. 2021; 16: e0246987. <https://10.1371/journal.pone.0246987>