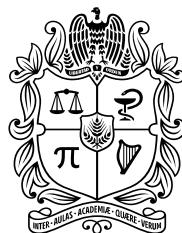




Revista de la Facultad de Medicina

Journal of the Faculty of Medicine

Rev. Fac. Med. 2020 Año 72, Vol. 68, No. 2



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Faculty of Medicine
Editorial Committee**

Editor

Franklin Escobar Córdoba. MD.MPF.PhD. *Universidad Nacional de Colombia. Colombia.*

Associated Editor

Javier Eslava Schmalbach. MD.MSc.PhD. *Universidad Nacional de Colombia. Colombia.*
Lisieux Elaine de Borba Telles MD. MPF. PhD. *Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brazil.*

Internationals Associated Editors

Adelaida Restrepo PhD.
Eduardo De La Peña de Torres PhD.
Fernando Sánchez-Santed MD.
Gustavo C. Román MD.
Jorge E. Tolosa MD.MSCE.
Jorge Óscar Folino MD. MPF. PhD.
Julio A. Chalela MD.
Sergio Javier Villaseñor Bayardo MD. PhD.
Arizona State University. USA.
Consejo Superior de Investigaciones Científicas. España.
Universidad de Almería. España.
University of Texas at San Antonio. USA.
Oregon Health & Science University. USA.
Universidad Nacional de La Plata. Argentina.
Medical University of South Carolina. USA.
Universidad de Guadalajara. México.

International Scientific Committee

Cecilia Algarin MD., *Universidad de Chile.*
Claudia Rosario Portilla Ramírez PhD.(c.), *Universidad de Barcelona.*
Valva Poyares MD. PhD., *Universidade Federal de São Paulo.*
Eduardo José Pedrero-Pérez, MSc. PhD., *Instituto de Adicciones, Madrid Salud.*
Emilia Chirveches-Pérez, PhD., *Consorti Hospitalari de Vic*
Fernando Jaén Águila, MD, MSc., *Hospital Virgen de las Nieves, Granada.*
Guillermo Felipe López Sánchez, MSc, PhD., *Universidad de Murcia.*
Iván Rodríguez Núñez, MSc, PhD., *Universidad San Sebastián*
Jay P. Singh, PhD., *University of Oxford*
Juan Manuel Céspedes, MD., *Universidad de Chile, Santiago de Chile.*
Judith Jiménez Díaz, MSc, PhD., *Universidad de Costa Rica.*
Jorge Rey de Castro MD. MSc., *Universidad Peruana Cayetano Heredia.*
Lilia María Sánchez MD., *Université de Montréal.*
Marco Tulio de Mello MD. PhD., *Universidade Federal de São Paulo.*
Marcos German Mora González, PhD., *Universidad de Chile*
María Angélica Martínez-Tagle MSc. PhD., *Universidad de Chile.*
María Dolores Gil Llarío, PhD., *Universitat de València*
María Isabel Izquierdo Macián, MD., *Universidad de Valencia.*
Martine Bonnaure-Mallett PhD., *Université de Rennes.*
Miguel A. López Pérez PhD. Post Doc., *University of Cambridge.*
Patricio Peirano MD. PhD., *Universidad de Chile.*
Rubén Nogueiras Pozo PhD. Post Doc., *University of Cincinnati.*
Sergio Alberto Ramírez García PhD. Post Doc., *Universidad de la Sierra Sur*
Yulia Solovieva, PhD., *Benemérita Universidad Autónoma de Puebla*

National Scientific Committee

Alfonso Javier Morales, MD, MSc, PhD (c.), *Universidad Tecnológica de Pereira.*
Carlos Gómez Restrepo, MD, MSc, PhD (c.), *Pontificia Universidad Javeriana*
Carlos Uribe Tobón PhD., *Universidad de los Andes.*
Claudia Patricia Henao Lema, Ft, MSc, PhD., *Universidad Autónoma de Manizales*
Edgar Prieto Suárez Ing. MD. MSc., *Universidad Nacional de Colombia.*
Francisco Javier Lopera Restrepo, MD., *Universidad de Antioquia*
Iván Darío Sierra Ariza MD. MSc. PhD., *Universidad Nacional de Colombia.*
Jorge Andrés Rubio Romero MD. MSc., *Universidad Nacional de Colombia.*
Jorge Eduardo Caminos Pinzón MSc. PhD., *Universidad Nacional de Colombia.*
Luis Alfonso Díaz-Martínez, MD MSc., *Universidad Industrial de Santander*
Orlando Acosta Losada MSc. PhD., *Universidad Nacional de Colombia.*
Pio Iván Gómez Sánchez MD. MSc., *Universidad Nacional de Colombia.*
Ricardo Sánchez Pedraza MD. MSc., *Universidad Nacional de Colombia.*
Wilmer Ernesto Villamil Gómez, MD, MSc, PhD., *Universidad de Sucre*

ISSN
e-ISSN:

Editorial Coordinator

Copy Editing

Editorial Assistant

Cover illustration

Design and diagramming

Translation

0120-0011
2357-3848

Cristhian Leonardo López León

Universidad Nacional de Colombia

Yuri Paola Sarmiento Alonso

Universidad Nacional de Colombia

Maria José Zambrano Moreno

Universidad Nacional de Colombia

Jeison Gustavo Malagón/

Universidad Nacional de Colombia

Oscar Gómez Franco

Universidad Nacional de Colombia

Lina Johana Montoya Polo

Universidad Nacional de Colombia

The concepts expressed hereinafter are the sole responsibility of their authors and do not necessarily represent the criteria of the Editors of the Faculty of Medicine of Universidad Nacional de Colombia. The Journal of the Faculty of Medicine is an official body of the Faculty of Medicine of Universidad Nacional de Colombia and is published quarterly. License granted by the Ministry of Government through Resolution no. 1749 of August 30, 1993. All correspondence should be sent to: Franklin Escobar Córdoba, office 225, Faculty of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá Campus • Telephone numbers: 3165145/3165000 Ext. 15161 • Bogotá, D.C., Colombia • email: revista_fmbog@unal.edu.co .

The Journal of the Faculty of Medicine is an official publication of the Faculty of Medicine of Universidad Nacional de Colombia and aims at disseminating knowledge on different scientific, social and artistic fields related to professionals and students of the area of health, practice and teaching. It is particularly directed to professionals and students of the area of health, social and human sciences associated with the professional field. The Journal is included in: Scopus, Web of Knowledge, SciELO (<https://goo.gl/OSX6eJ>), DOAJ, Ulrich, Publindex, Latindex, Imbiomed, Lilacs, Old Medline, Portal de Revistas UN (electronic publication: <https://goo.gl/HBGgGJ>), SIIC Data Bases, REDIB. Reproduction and printed copies: photocopies of papers and texts are authorized for academic purposes or internal use of the institutions, with citation of the source. For printed copies, please address your request at our office.

Investigación original

Prevalence and characterization of cutting in the pediatric population (0-14 years) treated at an emergency department of Bogotá D.C., Colombia 175

Prevalencia y caracterización de cutting en población pediátrica (0-14 años) en un servicio de urgencias de Bogotá D.C., Colombia

Ángela María Lince-González, Laura Catalina Tachak-Duque, Janeth Consuelo Parra-García, María Esperanza Durán-Florez, Kelly

Estrada-Orozco

<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73583>

Estructura factorial y consistencia interna de la escala de somnolencia de Epworth 183

Factor structure and internal consistency of the Epworth Sleepiness Scale

John Carlos Pedrozo-Pupo, Angie Paola Córdoba, Adalberto Campo-Arias

<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73025>

Zika virus: clinical manifestations and treatment at a primary care institution in Colombia 188

Virus del Zika: manifestaciones clínicas y tratamiento en una institución de primer nivel en Colombia

Juan Daniel Castrillón-Spitia, Alejandra López-Villegas, Estefanía Morales-Jiménez, Germán Eduardo Rueda-Merchán, Valentina Ramírez-Zapata, Carmen Luisa Betancur-Pulgarín

<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74926>

Experiencia de pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica en el Hospital Universitario San José de Popayán entre 2014 y 2018 196

Experience of patients who underwent laparoscopic hysterectomy between 2014 and 2018 at the Hospital Universitario San José in Popayán, Colombia

César Rendón-Becerra, Alex Gómez-Bravo, Ronald Hernández-Hernández, Iván García-Amú

<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73605>

Caracterización de la población gestante adolescente atendida en el Hospital Militar Central de Bogotá D.C., Colombia. 2012-2015 202

Characterization of pregnant adolescents treated between 2012 and 2015 at Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia

Johana Alexandra Fory, Mario Javier Olivera

<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.70818>

Enfermedad de Still del adulto: características clínicas y pronóstico de una cohorte de pacientes colombianos	207
<i>Adult Still disease: Clinical features and prognosis in a cohort of Colombian patients</i>	
Estefanía Calle-Botero, María Fernanda Corrales-Sierra, Lina María Ballesteros-García, Carolina Muñoz-Grajales, Javier Darío Márquez-Hernández, Andrés Felipe Echeverri-García, Luis Fernando Pinto-Peña, Miguel Antonio Mesa-Navas, Carlos Jaime Velásquez-Franco http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74920	
Factores asociados a la percepción de la validez científica de la homeopatía en un grupo de médicos generales de Perú	215
<i>Factors associated with the perception of scientific evidence regarding homeopathy in a group of general practitioners from Peru</i>	
Alvaro Taype-Rondan, Armando Miñan-Tapia, Christopher Alexander Alarcon-Ruiz, Jessica Hanae Zafra-Tanaka http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.72116	
Efectos del tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante sobre los volúmenes pulmonares en mujeres con cáncer de mama en Talca, Chile	222
<i>Effects of concurrent chemotherapy and radiotherapy on lung volumes in women with breast cancer living in Talca, Chile</i>	
Washington Valverde-Ampai, Gonzalo Palma-Rozas, Daniel Conei, Gabriel Nasri Marzuca-Nassr, Paul Medina-González, Máximo Escobar-Cabello, Mariano del Sol, Rodrigo Muñoz-Cofré http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73402	
Empatía en estudiantes de medicina de la Universidad del Norte, Colombia. Comparación de dos grupos (2012 y 2015)	229
<i>Empathy among medical students at Universidad del Norte, Colombia. Comparison of two groups (2012 and 2015)</i>	
Luz Marina Alonso-Palacio, Ana Liliana Ríos-García, Marco Cervantes, Carlos Arcila-Calderón, Jesús Alonso-Cabrera, Michelle Brown-Ríos, Víctor Patricio Díaz-Narváez http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.70493	
Factores de riesgo asociados a las caídas intrahospitalarias en tres instituciones de Colombia	237
<i>Risk factors associated with inpatient falls in three hospitals of Colombia</i>	
Diana Milena Viancha-Galindo, Mónica Paola Quemba-Mesa, Eliana Andrea González-Artunduaga, Catalina Pérez-Álvarez, Guillermo Sánchez-Vanegas http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.70577	
Distribución geográfica y factores de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente en el centro de Perú	245
<i>Geographical distribution and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in central Peru</i>	
Raúl Montalvo-Otivo, María Ramírez-Breña, Astrid Bruno-Huamán, Milagros Damián-Mucha, Stephany Vilchez-Bravo, Merly Quisurco-Cárdenas http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71715	
Tabla de intercambios de alimentos para uso en pediatría	251
<i>Food exchange list for pediatric use</i>	
Constanza Marín-Lizarazo, Mercedes Mora-Plazas, Melier Vargas-Zárate http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.75050	

Diferencias temporales y espaciales en el procesamiento de incongruencias léxicas: un estudio de potenciales relacionados a eventos <i>Temporal and spatial differences in the processing of lexical incongruities: A study of event-related potentials</i>	261
María Francisca Alonso-Sánchez, Lucía Zepeda-Rivera, Pavel Prado-Gutiérrez http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.72762	
Determinantes sociales de la mortalidad infantil en municipios de frontera en Colombia, 2005-2011 <i>Social determinants of infant mortality in border municipalities from Colombia. 2005-2011</i>	269
Sonia Carolina Mogollón-Pastrán, Juan Carlos García-Ubaque, Sergio Martínez-Martínez http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.77750	

Artículo de reflexión

El periodo refractario de las células excitables: ¿inconsistencias de un dogma? <i>The refractory period of excitable cells: Inconsistencies of a dogma?</i>	279
John Barco-Ríos, Jorge Eduardo Duque-Parra, Johanna Alexandra Barco-Cano http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74440	

Artículo de revisión

Testosterona y homicidio: aspectos neuroendocrinos de la agresión <i>Testosterone and homicide: neuroendocrine aspects of aggression</i>	283
Paula Fernanda Delgado, Elder Maya-Rosero, Mariana Franco, Nathalia Montoya-Oviedo, Rafael Guatibonza, Ismena Mockus http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73237	
Pediculosis capitis y transmisión potencial de enfermedades infecciosas reemergentes en Colombia. Revisión de la literatura <i>Pediculosis capitis and potential transmission of re-emerging infectious diseases in Colombia. Literature review</i>	295
David López-Valencia, Ángela Patricia Medina-Ortega, Diego Fernando Hoyos-Samboni, Carolina Salguero, Luis Reinel Vásquez-Arteaga http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.76604	

Tromboprofilaxis durante el embarazo <i>Thromboprophylaxis during pregnancy</i>	305
Gina Sofía Montaño, Mónica Paola Quemba, Nubia González-Jiménez, Mario Santiago-Mesa, Juan David Vega http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73366	

Reporte de caso

Síndrome MELAS en pediatría. Reporte de caso <i>MELAS Syndrome in pediatrics. Case report</i>	316
Juan José López-Pérez, Gloria Mercedes Galán-Gutiérrez, Manuel Alejandro Luna-Luna, Diocel Orlando Lancheros-Delgadillo http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71926	

Lidocaína sistémica para el tratamiento del dolor agudo posoperatorio en trasplante unipulmonar. Reporte de caso

Jairo Ricardo Moyano-Acevedo, Paula Isabel Rodríguez-Bolaños, Cindy Lorennna Fierro-Márquez
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.75649>

Prevalence and characterization of cutting in the pediatric population (0-14 years) treated at an emergency department of Bogotá D.C., Colombia

Prevalencia y caracterización de cutting en población pediátrica (0-14 años) en un servicio de urgencias de Bogotá D.C., Colombia

Ángela María Lince-González¹,  Laura Catalina Tachak-Duque¹,  Janeth Consuelo Parra-García², 
María Esperanza Durán-Florez³,  Kelly Estrada-Orozco⁴ 

¹ Fundación Universitaria Sanitas - Faculty of Medicine - Department of Pediatrics - Bogotá D.C. - Colombia.

² Clínica Universitaria Colombia - Emergency Department - Bogotá D.C. - Colombia.

³ Clínica Universitaria Colombia - Department of Mental Health - Bogotá D.C. - Colombia.

⁴ Fundación Universitaria Sanitas - Faculty of Medicine - Research Unit - Bogotá D.C. - Colombia.

Corresponding author: Ángela María Lince-González. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas. Calle 23 No. 66-46, 2nd floor, postgraduate office. Telephone number: +57 1 5948650, ext.: 5715593. Bogotá D.C. Colombia. Email: angelalinceg@hotmail.com.

Abstract

Introduction: Cutting is a nonsuicidal self-injurious behavior. Although this behavior is increasingly frequent in children under the age of 15, studies on its prevalence in the Colombian pediatric population have not yet been conducted.

Objective: To describe the risk factors and the sociodemographic and clinical characteristics of children under the age of 15 diagnosed with cutting and treated at the emergency service of a quaternary care hospital located in Bogotá D.C., Colombia.

Materials and methods: Descriptive, observational, and cross-sectional study. The medical records of patients under 15 years of age with Z91.5, F32, F33, F99, F19, F41, F43, T742 and X60 ICD-10-CM medical diagnosis codes treated between 2011 and 2017 were reviewed to identify cases meeting the diagnosis criteria for cutting (nonsuicidal self-injury).

Results: In total, 85 medical records of children aged 10-14 were included. Cutting prevalence in the sample was 0.15%, but in the psychiatric disorders subgroup it was 26.7%. A 3:1 female-to-male ratio was found. Out of the 85 children, 62% did not have a nuclear family (i.e., did not live with both parents), 30.6% showed a poor school performance, and 80% injured their forearms. Concerning their mental health, 22.3% reported their anxiety was reduced after injuring themselves, and 72.9% did not have suicidal thoughts. The most frequent risk factors were having a history of mental disorder (52.9%), having experienced psychological violence (25.8%), and, in the case of boys, using psychoactive substances (22.7%).

Conclusions: The prevalence of cutting found here is lower than what has been reported for this population in other countries. Likewise, cutting was three times more common in girls, and having a history of mental disorders might increase the risk of developing this behavior. Although the characteristics described here will allow identifying easily this condition in Colombian children, it is necessary to conduct further studies to determine the effectiveness of therapies aimed at this population.

Keywords: Self-Injurious Behavior; Child Behavior; Adolescent; Child Psychiatry; Dangerous Behavior (MeSH).

Resumen

Introducción. El cutting es un comportamiento de autolesión no suicida cada vez más frecuente en menores de 15 años; sin embargo, en Colombia aún no se han realizado estudios que reporten la prevalencia de esta conducta en población pediátrica.

Objetivo. Describir las características sociodemográficas y clínicas, y los factores de riesgo de la población pediátrica (0 a 14 años) con diagnóstico de cutting atendida en el servicio de urgencias de una clínica de cuarto nivel en Bogotá D.C., Colombia.

Materiales y métodos. Estudio observacional descriptivo de corte transversal en el que se revisaron las historias clínicas de los pacientes menores de 15 años atendidos entre los años 2011 y 2017 con los códigos diagnósticos CIE 10 Z91.5, F32, F33, F99, F19, F41, F43, T742 y X60, con el fin de identificar aquellos casos que cumplieran con los criterios diagnósticos de cutting.

Resultados. Se incluyeron 85 historias clínicas de niños entre 10 y 14 años. La prevalencia de cutting fue de 0.15% en el total de la muestra y de 26.7% en el subgrupo con antecedentes de trastorno psiquiátrico. Se encontró una relación mujer a hombre de 3:1. El 62% no tenía un núcleo familiar unificado, el 30.6% presentó un rendimiento escolar bajo y el 80% se lesionó el antebrazo. Respecto a su salud mental, el 22.3% reportó reducción de ansiedad con la lesión y el 72.9% no presentó ideas suicidas. Los factores de riesgo más frecuentes fueron presentar antecedente de enfermedad mental (52.9%), ser víctima de violencia psicológica (25.8%) y, en el caso de los varones, consumir sustancias psicoactivas (22.7%).

Conclusiones. La prevalencia de cutting fue inferior en comparación con lo reportado en otros países. Este comportamiento fue tres veces más frecuente en niñas y el antecedente personal psiquiátrico podría aumentar el riesgo de presentarlo. A pesar de que las características aquí descritas permitirán identificar fácilmente esta condición en población pediátrica colombiana, es necesario realizar nuevos estudios que determinen la efectividad de medidas terapéuticas dirigidas a esta población.

Palabras clave: Conducta autodestructiva; Conducta infantil; Autolesión no suicida; Conducta peligrosa (DeCS).

Lince-González AM, Tachak-Duque LC, Parra-García JC, Durán-Florez ME, Estrada-Orozco K. Prevalence and characterization of cutting in pediatric population (0-14 years) treated at an emergency department of Bogotá D.C., Colombia. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):175-82. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73583>.

Lince-González AM, Tachak-Duque LC, Parra-García JC, Durán-Florez ME, Estrada-Orozco K. [Prevalencia y caracterización de cutting en población pediátrica (0-14 años) en un servicio de urgencias de Bogotá D.C., Colombia]. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):175-82. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73583>.

Introduction

Cutting is a behavior in which the patient injures his own body with a cutting object to relieve a negative feeling or cognitive state, resolve an interpersonal difficulty, or induce a state of positive feelings. This practice is one of the nonsuicidal self-injurious behaviors¹ that were first considered in the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5).²

Cutting injuries usually do not lead to fatal outcomes. However, this behavior can be a risk factor for developing suicidal behaviors,³⁻⁵ especially if the number of episodes is greater than 20, if 3 or more self-injury methods are used, and if there is a reported absence of pain and feelings of emotional relief immediately after the injury.⁶

In children and adolescents, the most common self-injuries are cuts, followed by scratches and blows.⁷ Their distribution in the body varies according to age. In school children, they are more frequent in the face, chest, and genitals, while in adolescents, they predominate in the upper limbs.⁷ This practice is considered a consequence of attempted dysfunctional emotional regulation driven by poor inhibitory control and disproportionate responses. Moreover, cutting is associated with other psychiatric disorders, borderline personality disorder being the most often described.⁸

In a study on adolescents, Swannell *et al.*⁹ found four factors that may be associated with nonsuicidal self-injury, namely, emotion regulation, self-punishment, attention-seeking, and thrill-seeking. Thus, the identified underlying mechanisms include negative reinforcement (through the reduction of emotional distress), positive reinforcement (through the increase of endorphins and attention to the environment), and modeling (through social contagion).⁹

The incidence and prevalence of cutting have not been described in developing countries such as Colombia, since health professionals do not recognize it usually as a risk behavior, resulting in low diagnostic suspicion.¹⁰ In this regard, Albores-Gallo *et al.*¹¹ state that only between 13% and 21% of patients go to the hospital to seek care for this reason, and only 27% of health workers ask the patient about this behavior. In developed countries, it has been found that the prevalence in adolescents can vary from 10% to 23.2%,^{3,12-14} and this condition is more common in females (up to 4 times more)¹⁰ and is often associated with depressive disorder.⁷

Estimates are that by 2020 between 15 and 30 million young people worldwide will be engaged in self-harming behaviors, which is equivalent to 3% of the disease burden on young people aged 10-19. These figures would overcome pathologies such as asthma, tuberculosis, and acquired immunodeficiency syndrome, and the cutting scenario would be comparable to the use of psychoactive substances and the disease burden produced by physical violence.¹¹ Some studies have established that between 6% and 8% of adolescents and young adults have any of these behaviors, and that frequency has increased by at least 20% in adolescents between 11 and 19 years of age.⁵ Self-injurious behavior is rare in the pediatric age, especially in children under 12, and the literature on this subject is scarce.

Risk factors for cutting are diverse and include the presence of a mixed state of depression and anxiety

(Hazard Ratio (HR) 3.7; 95%CI: 2.4-5.9), alcohol use (HR 2.1; 95%CI 1.2-3.7), smoking (HR 1.8; 95%CI 1.0-3.1), cannabis use (HR 2.4; 95%CI 1.4-4.4) and antisocial behavior (HR 1.9; 95%CI 1.1-3.4).⁷ On the other hand, the onset of this practice has been associated with characteristics such as impulsivity,¹⁴ low self-esteem,¹⁵ a history of domestic abuse¹ and a history of family members attempting suicide.¹⁶

The study by Ulloa-Flores *et al.*,¹ conducted on a sample of 556 adolescents who attended a child psychiatric hospital between 2005 and 2011 in Mexico, found that the predominant characteristics were being female, having a low socioeconomic level, suffering from domestic violence, and having a history of sexual abuse; it should be noted that this population has similar social characteristics to those of Colombia.¹

Although the reporting of self-injurious behavior in youth and adolescents is increasingly common, information on behaviors specifically classified as cutting and its characteristics in the pediatric age is scarce. This knowledge gap, which has been reported in other countries,¹⁷ is also evident in Colombia, where there are no studies on the prevalence of this behavior in pediatric population.

Considering the urgent need to identify and provide care for patients who self-injure, this study aimed to describe the sociodemographic and clinical characteristics and risk factors of the pediatric population with a diagnosis of cutting treated at a quaternary care center in Bogotá D.C., Colombia, between 2011 and 2017.

Materials and methods

Design

An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted.

Population and sample

A search for cutting diagnosis was performed on the medical records of patients under 15 years of age (age limit for pediatric care at the study institution) treated between January 2011 (the year since when the electronic medical records are available at the study institution) and December 2017 at the emergency department of a quaternary care hospital in Bogotá D.C. To retrieve these records, the diagnostic codes of the following diseases were screened according to the tenth edition of the International Classification of Diseases (ICD-10):¹⁸ personal history of self-harm (Z91.5); major depressive disorder, single episode (F32); major depressive disorder, recurrent (F33); mental disorder, not otherwise specified (F99); other psychoactive substance related disorders (F19); other anxiety disorders (F41); adjustment disorders (F43.2); sexual abuse, confirmed (T742); and intentional self-poisoning by and exposure to nonopiod analgesics, antipyretics and antirheumatics (X60).

Medical records that met the inclusion criteria, i.e., the criteria for nonsuicidal self-injury as defined in the DSM-5, were analyzed:²

1. Nonsuicidal self-injury in the past year, for at least 5 days, that caused bleeding, bruising, or mild to moderate physical pain and damage.

2. Self-injury associated with at least two of the following:
 - a. Negative thoughts or feelings (depression, anxiety, tension, anger, generalized grief, or self-criticism) in the period immediately preceding a self-injurious act.
 - b. Inevitable feelings of concern about the act to be performed just before engaging in the self-injurious act.
 - c. Frequent urge to self-injure.
 - d. Performance of self-injury with a purpose: relief of a negative cognitive feeling/state or interpersonal difficulty, or induction of a positive emotional state. The patient predicts that this will occur, either during or shortly after the act.
3. The self-injurious behavior and its consequences caused clinically significant distress or functional impairment in the interpersonal, academic areas, among others.
4. The behavior did not occur exclusively during states of psychosis, delirium or intoxication and it cannot be accounted for by another mental or medical disorder.

For each case, information about the following aspects was obtained:

- i) *Characterization of the event diagnosed in the emergency department according to the assessment made in the psychiatry service and reported in the medical records of the patients:* Was it a suicide attempt?; did the patient express suicidal thoughts, feelings of satisfaction and reduced anxiety after the injury?; what was the main injured body part?; was cutting the reason for consultation?; was hospitalization required?; was it necessary to discharge the patient with follow-up by the psychology and/or psychiatry service?
- ii) *Personal details and history:* age, sex, personal and family history of psychiatric illness, family history of attempted suicide or suicide, and history of use of psychoactive substances and/or alcohol; history of sexual, physical, or psychological violence; and follow-up by the psychology and/or psychiatry service.
- iii) *Social characteristics:* health care system scheme, level of schooling, academic performance, history of domestic violence, family composition, leisure activities and notification to the ICBF (Colombian Family Welfare Institute) during emergency care of the child's self-injury.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the study population.

Socio-demographic characteristics n (%)	Total n=85		Female n=63		Male n=22	
	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
Insurance regime	Contributive	78 (91.7)	85.9-97.6	56 (88.9)	78.4-95.4	22 (100)
	Subsidized	1 (1.2)	00-3.5	1 (1.6)	0.04-8.5	0 (0)
	Prepaid medicine	6 (7)	1.6-12.5	6 (9.5)	3.6-19.6	0 (0)
Currently attending school	Yes	81 (95.2)	3.2-15.6	61 (96.8)	78.8-100	20 (90.9)
	No	4 (4.8)	0.2-9.2	2 (3.2)	00-7.5	2 (9.1)
Academic performance	Low	26 (30.6)	20.8-40.4	15 (24.9) *	14.4-37.2	11 (55) *
	Regular	14(16.4)	8.6-24.4	11 (18) *	8.1-26.8	3 (15) *
	Good	10 (11.7)	4.9-18.6	6 (9.8) *	2.3-16.8	4 (20) *
	Excellent	2 (2.3)	00-5.6	2 (3.2) *	00-7.5	0 (0) *
	No information	29 (35.8)	25.4-47.2	27 (44.2) *	31.5-77.5	2 (10) *
Report to the ICBF†	Yes	23 (27)	17.6-36.5	18 (28.6)	18.9-41.3	5 (22.7)
	No	62(73)	63.5-82.4	45 (71.4)	58.6-82	17 (77.3)

* These values correspond to calculations made on the sample currently attending school (n=81).

† Notice to the Colombian Institute of Family Welfare about the child's self-injury during treatment at the emergency department.

Source: Own elaboration.

Analysis

A descriptive analysis of the data was performed using the STATA V.13 software. The variables of interest were analyzed according to their nature: measures of absolute and relative frequency were used for qualitative variables, while measures of central tendency and dispersion were used for the quantitative variables according to the distribution of normality of the data. Prevalence was calculated per interest group: the pediatric population in general and the pediatric population with a history of psychiatric disorder. All data were presented with 95% confidence intervals.

Ethical considerations

This study followed the principles established by the Declaration of Helsinki for research on human beings.¹⁹ Furthermore, according to resolution 8430 of 1993 of the Colombian Ministry of Health,²⁰ this was a risk-free research because no intervention was made on the biological, psychological, or social variables of the target population. Likewise, the study was approved by the Ethics Committee of Fundación Universitaria Sanitas, according to Act No. 014-18 of April 24, 2018.

Results

Between 2011 and 2017, 54 622 patients were treated at the pediatric emergency department of the healthcare institution included in the study. The medical records were screened according to the selection criteria, and 85 were finally selected since they contained information of interest for the study.

The sample consisted of 22 boys and 63 girls under 15 years of age (range 10-14 years). The prevalences of cutting in the study population and in the subgroup with a history of psychiatric disorder were 0.15% (95%CI:0.1-0.2) and 26.7% (95%CI:21.9-31.6), respectively. 95.2% (n=81) of the patients were students and 30.6% (n=26) had low school performance (Table 1).

52.9% of the patients had a history of psychiatric illness (63.6% of boys and 49.2% of girls). The most common disorder was major depression (15.2%), followed by moderate depression (7.1%), anxiety disorder (7.1%), conduct disorder (5.9%), adjustment disorder (4.7%), attention deficit hyperactivity disorder (3.5%), mild depression (3.5%), substance abuse (2.3%), bipolar affective disorder (2.3%), eating disorder (1.2%) and oppositional defiant disorder (1.2%) (Table 2). 11.8%

of the cases used some type of psychoactive substance (22.7% of boys and 7.9% of girls), with marijuana being the most common in both sexes. As for alcohol consumption, there were no significant findings.

On the other hand, it was found that 25.8% of the patients had been victims of psychological violence, with no significant difference in terms of sex. This category included abuse by the family unit and bullying by peers (Table 2).

Table 2. Clinical features of the study population.

	Clinical features	Total n=85		Female n=63		Male n=22	
		n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
History of psychiatric illness	Yes	45 (52.9)	42.3-63.6	31 (49.2)	36.9-61.6	14 (63.6)	43.5-83.7
	No	34 (40)	29.6-50.4	27 (42.8)	30.6-55.1	7 (31.8)	12.4-51.3
	No data	6 (7.1)	1.6-12.5	5 (7.9)	1.3-14.6	1 (4.5)	00-13.2
Type of psychiatric illness *	Major depression	13 (15.2)	7.6-22.9	8 (12.6)	4.5-20.9	5 (22.7)	5.2-40.2
	Moderate depression	6 (7.1)	1.6-12.5	3 (4.8)	00-10	3 (13.6)	00-28
	Anxiety disorder	6 (7.1)	1.6-12.5	4 (6.3)	0.3-12.4	2 (9)	00-21.1
	Conduct disorder	5 (5.9)	0.9-10.9	5 (7.9)	1.3-14.6	0 (0)	00
	Adjustment disorder	4 (4.7)	0.2-9.2	3 (4.8)	00-10	1 (4.5)	00-13.2
	ADHD	3 (3.5)	00-7.5	1 (1.6)	00-4.7	2 (9)	00-21.1
	Mild depression	3 (3.5)	00-7.5	3 (4.8)	00-10	0 (0)	00
	Use of psychoactive drugs	2 (2.3)	00-5.6	1 (1.6)	00-4.7	1 (4.5)	00-13.2
	Bipolar affective disorder	2 (2.3)	00-5.6	1 (1.6)	00-4.7	1 (4.5)	00-13.2
	Eating disorder	1 (1.2)	00-3.5	1 (1.6)	00-4.7	0 (0)	00
Occasional use of psychoactive drugs	Oppositional defiant disorder	1 (1.2)	00-3.5	1 (1.6)	00-4.7	0 (0)	00
	Yes	10 (11.8)	4.9-18.6	5 (7.9)	1.3-14.6	5 (22.7)	5.2-40.2
	No	27 (31.8)	21.9-41.7	20 (31.7)	20.3-43.2	7 (31.8)	12.4-51.3
Alcohol consumption	No data	48 (56.4)	45.9-67	38 (60.3)	48.2-72.4	10 (45.4)	24.6-66.3
	Yes	8 (9.4)	3.2-15.6	5 (7.9)	1.3-14.6	3 (13.6)	00-28
	No	4 (4.7)	0.2-9.2	3 (4.7)	0.5-10	1 (4.5)	00-13.2
Victim of sexual violence	No data	73 (85.8)	78.5-93.3	55 (87.3)	79.1-95.5	18 (81.8)	65.7-97.9
	Yes	9 (10.6)	4-17.1	7 (11.1)	3.4-18.9	2 (9)	00-21.1
	No	8 (9.4)	3.2-15.6	6 (9.5)	2.3-16.8	2 (9)	00-21.1
Victim of physical violence	No data	68 (80)	71.5-88.5	50 (79.3)	69.4-89.4	18 (81.8)	65.7-97.9
	Yes	6 (7)	1.6-12.5	4 (6.3)	0.3-12.4	2 (9)	00-21.1
	No	8 (9.4)	3.2-15.6	5 (7.9)	1.3-14.6	3 (13.6)	00-28
Victim of psychological violence	No data	71 (83.6)	75.6-91.4	54 (85.7)	77.1-94.4	17 (77.2)	59.8-94.8
	Yes	22 (25.8)	16.6-35.2	17 (26.9)	16-37.9	5 (22.7)	5.2-40.2
	No	3 (3.6)	00-7.5	2 (3.2)	00-7.5	1 (4.5)	00-13.2
	No data	60 (70.6)	60.9-80.3	44 (69.8)	58.5-81.2	16 (72.7)	54.1-91.3

ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

* The reported psychiatric illnesses are not mutually exclusive, as the same patient may have more than one.

Source: Own elaboration.

With regard to family characteristics, it should be noted that 62% of the patients did not have a nuclear family composition, i.e., they did not live with both parents, but most were part of an extended, reconstituted, single-parent family or of divorced parents (Table 3).

A history of family psychiatric illness was found in 17.6% of the medical records reviewed, with major depression and bipolar affective disorder being the most frequent. The characteristics associated with cutting are variable and are described in Table 4.

Table 3. Characteristics and family history of the study population.

Family history		Total n=85		Female n=63		Male n=22	
		n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
Domestic violence	Yes	14 (16.5)	8.6-24.4	11 (17.4)	8.1-26.8	3 (13.6)	00-28
	No	54 (63.5)	53.3-73.8	38 (60.3)	48.2-72.4	16 (72.7)	54.1-91.3
	No data	17 (20)	11.5-28.5	14 (22.2)	12-32.5	3 (13.6)	00-28
Family composition*	Nuclear	23 (27)	17.6-36.5	18 (28.6)	17-39.7	5 (22.7)	5.2-40.2
	Divorced parents	14 (16.5)	8.6-24.4	11 (17.4)	8.1-26.8	3 (13.6)	00-28
	Reconstituted	18 (21.2)	12.5-29.9	14 (22.2)	12-32.5	4 (18.1)	2.1-34.3
	Single parent	10 (11.7)	4.9-18.6	7 (11.1)	3.4-18.9	3 (13.6)	00-28
	Extended	9 (10.6)	4-17.1	5 (7.9)	1.3-14.6	4 (18.1)	2.1-34.3
	No data	11 (13)	5.8-20.1	8 (12.6)	4.5-20.9	3 (13.6)	00-28
Family history of psychiatric illness	Yes	15 (17.6)	9.5-25.8	11 (17.4)	4.8-90.5	4 (18.2)	5.2-40.2
	No	41 (48.2)	37.6-58.9	35 (55.5)	42.5-68	6 (27.3)	10.7-50.2
	No data	29 (34.2)	22.9-42.9	17 (26.9)	16.6-39.6	12 (54.5)	32.2-75.6
Family psychiatric illness	Alcoholism	1 (1.2)	00-3.5	1 (1.6)	00-4.7	0 (0)	00
	Major depression	8 (9.4)	3.2-15.6	6 (9.5)	2.3-16.8	2 (9)	00-21.1
	Schizophrenia	1 (1.2)	00-3.5	0 (0)	00	1 (4.5)	00-13.2
	Anxiety disorder	1 (1.2)	00-3.5	1 (1.6)	00-4.7	0 (0)	00
	Bipolar affective disorder	3 (3.5)	00-7.5	2 (3.2)	00-7.5	1 (4.5)	00-13.2
	Sleep disorder	1 (1.2)	00-3.5	1 (1.6)	00-4.7	0 (0)	00
History of attempted suicide or suicide in the family	Yes	4 (4.7)	0.2-9.2	2 (3.2)	00-7.5	2 (9)	00-21.1
	No	5 (5.8)	0.9-10.9	4 (6.3)	0.3-12.4	1 (4.5)	00-13.2
	No data	76 (89.5)	82.9-96	57 (90.4)	83.2-97.7	19 (86.3)	72-100

* Nuclear family: consisting of two adults, male and female, with their children; single-parent family: children that live only with a parent who is single, widowed or divorced; extended family: nucleus integrated by a big family with grandparents and other relatives;²¹ reconstituted family: consisting of a legally married couple, where at least one of the spouses was previously married and has a child from their previous marriage.²²

Source: Own elaboration.

Table 4. Characteristics associated with the cutting act in the population studied.

Characteristics of the cutting act		Total n=85		Female n=63		Male n=22	
		n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
Cutting is the reason for consultation	Yes	48 (56.4)	45.9-67	36 (57.1)	44.9-69.4	12 (54.5)	33.7-75.4
	No	37 (43.5)	3-54.1	27 (42.8)	30.6-55.1	10 (45.4)	24.6-66.3
Part of the body with the highest number of injuries	Forearm	68 (80)	71.5-88.5	51 (80.9)	71.3-90.6	17 (77.2)	59.8-94.8
	Arm	4 (4.7)	0.2-9.2	2 (3.2)	00-7.5	2 (9)	00-21.1
	Hand	3 (3.5)	00-7.5	2 (3.2)	00-7.5	1 (4.5)	00-13.2
	Lower limbs	3 (3.5)	00-7.5	3 (4.8)	00-10	0 (0)	00
	Abdomen	2 (2.3)	00-5.6	2 (3.2)	00-7.5	0 (0)	00
	Face	1 (1.1)	00-3.5	1 (1.6)	00-4.7	0 (0)	00
	No data	4 (4.7)	0.2-9.2	2 (3.2)	00-7.5	2 (9)	00-21.1
Feeling of satisfaction and/or reduction of anxiety	Yes	19 (22.3)	13.5-31.2	14 (22.2)	12-32.5	5 (22.7)	5.2-40.2
	No	6 (7)	1.6-12.5	6 (9.5)	2.3-16.8	0 (0)	00
	No data	60 (70.5)	60.9-80.3	43 (68.2)	56-79.7	17 (77.2)	59.8-94.8
Suicidal intent	Yes	1 (1.2)	00-3.5	1 (1.6)	00-4.7	0 (0)	00
	No	84 (98.8)	96.5-100	62 (98.4)	95.3-100	22 (100)	00

Table 4. Characteristics associated with the cutting act in the population studied. (continued)

Characteristics of the cutting act	Total n=85		Female n=63		Male n=22		
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
Suicidal ideation	Yes	19 (22.3)	13.5-31.2	12 (19)	9.4-28.7	7 (31.8)	12.4-51.3
	No	62 (72.9)	63.3-82.4	48 (76.1)	65.7-86.7	14 (63.6)	43.5-83.7
	No data	4 (4.7)	0.2-92	3 (4.8)	00-10	1 (4.5)	00-13.2
Discharge with psychology and/or psychiatry follow-up	Yes	85 (100)	100	63 (74.1)	63.5-83	22 (25.9)	16.9-36.5
	No	0 (0)	00	00	00	00	00
Request for hospitalization	Yes	15 (17.6)	9.5-25.8	9 (14.2)	5.6-22.9	6 (27.2)	8.7-45.9
	No	70 (82.4)	74.2-90.5	54 (85.7)	77.1-94.4	16 (72.7)	54.1-91.3

Source: Own elaboration.

Cutting was not the reason for consultation in 43.5% of cases. It was discovered incidentally during the physical examination in patients who were mostly consulting for suicide attempts, drug intoxication, suspected sexual abuse, decompensation of underlying psychiatric illness, etc.

The most frequently injured body part was the forearm (80%), followed by the arm (4.7%), hand (3.5%), lower limbs (3.5%), abdomen (2.3%), and face (1.1%). In 22.3% of the cases, cutting generated a feeling of satisfaction and/or reduction of anxiety, without significant differences according to sex.

On the other hand, 72.9% of the population did not have suicidal ideation during the interview or psychiatric service assessment. However, it is striking that this type of idea was present in 31.8% of boys and only in 19% of girls.

According to the care protocol of the study institution, all patients diagnosed with cutting were admitted to an outpatient program for treatment and follow-up by the psychology and psychiatry services.

Discussion

The prevalence of cutting found was lower than what has been reported in other scenarios.^{1,12,13,23,24} This could be due to factors such as the poor knowledge that health workers have about this pathology; the fact that the literature reports the prevalence of all nonsuicidal self-injury disorders without quantifying the prevalence of cutting as a single entity, perhaps overestimating it, and the fact that only patients admitted for pediatric care in the emergency department were included in this study and not the pediatric population in general.

According to Martorana,²⁵ most patients (72.3%) engage in self-injurious behaviors between the ages of 12 and 16, which coincides with the present study, where the average age of occurrence of cutting was 14 years. The male:female ratio was 3:1, much higher than that reported by Albores-Gallo *et al.*¹¹ in Mexico and Geulayov *et al.*²⁴ in England, where the ratio was close to 1:1. However, our results are similar to those reported by Laukkanen *et al.*¹² in Finland and Frías-Ibáñez *et al.*¹⁵ in Mexico, where the ratio was 2.7:1 and 3:2, respectively.

Factors such as non-nuclear family composition,²⁶ history of sexual,^{15,27} physical and/or psychological abuse,²⁶

and poor academic performance^{5,12} have been associated with cutting. Therefore, these factors should be systematically evaluated in the pediatric population countrywide, as they are present in the Colombian context.

Although alcohol consumption is largely associated with cutting in many studies, especially in males,^{13,28-30} the present study could not explore this aspect since there was no information about it in 85.8% of the medical records. Further studies should take this risk factor into account.

The findings of the present study are consistent with those of Matsumoto *et al.*²⁶ regarding the consumption of psychoactive drugs (1 in 4 males) but differ regarding the presence of suicidal ideation, which was 22.3% here, while for Matsumoto *et al.*²⁶ it was 77.8%. At this point, it should be noted that the present research found a significant difference between boys and girls in relation to the presence of suicidal ideation: 31.8% versus 19%, respectively. As reported in the literature, in the male population, injuries accompanied by suicidal thoughts are more likely to become severe or turn into suicide attempts.^{5,31}

In addition, more than half of the study population had a history of psychiatric illness, with major depression being the most common. In this aspect, the male population was also predominant, which coincides with what was reported by Robinson,¹⁷ Laukkanen *et al.*,³² Hintikka *et al.*³³ and Mars *et al.*³⁴

Contrary to the results of this work, Jones *et al.*,¹⁰ in a study on psychiatric disorders in 44 adolescents, concluded that 100% of the women (n=41) had internalizing disorders: 63% had major depressive disorder, 37% suffered from anxiety, and 15% had an eating disorder, conditions that were not mutually exclusive. While Laukkanen *et al.*¹² and Gmitrowicz *et al.*¹³ showed a significant association between cutting and the presence of psychiatric disorders or substance abuse, in other studies^{5,7,34} many of the patients' behaviors were classified as normal from a psychological point of view.

Cutting is often a manifestation that precedes a suicide attempt. For example, Mars *et al.*³⁴ established that patients engaged in cutting tend to commit more lethal forms of damage, thus becoming a predictor of this event (OR:3.94, 95%CI:2.67-5.83 and years of potential life lost: 31.4) but this does not happen in all cases. Mars *et al.*⁵ studied the association of risk factors

with this outcome and found that those that pose the greatest risk for committing suicide were depression and anxiety disorder. As for the characteristics associated with the cutting act, the present study found that suicidal intent has a very low prevalence and was only reported in 1 of the patients, similar to what Muehlenkamp *et al.*³ and Calvete *et al.*³⁵ have reported.

The most frequently injured body part in the target population was the forearm, specifically the wrists, regardless of sex. This differs from the findings reported by Albores-Gallo *et al.*¹¹ and Matsumoto *et al.*²⁶, where the prevalence of injuries in this area was 16.4% and 16.9%, respectively, and it occurred more frequently in women. The study by Matsumoto *et al.*²⁶ also suggested that patients who performed wrist cuts were at higher risk of future suicide attempts than those who performed them in other locations.

In this study, 22.3% of the population reported a feeling of satisfaction and reduced anxiety after performing the cuts, with no differences between sexes, which coincides with what is described in the literature. Laukkonen *et al.*¹² found that it is an autotherapy method for relieving stress; Jones *et al.*¹⁰ reported that these patients have an elevation of endorphins and serotonin during the cutting act that could produce a sense of well-being; and Reitz *et al.*,⁸ in a group of women with borderline personality disorder, concluded that those who self-injured showed a decrease in heart rate, and levels of stress and anxiety during the act. These results suggest that it is necessary to investigate possible stressors in the population that engages in cutting.

The prevalence of cutting in adolescents is on the rise,³⁶ therefore, characterizing the population at risk is a first step towards establishing prevention and mental health promotion programs that take into account mental health as a vital component for the comprehensive development of children and adolescents. The present study is the first in Colombia to describe cutting and the prevalence of risk factors in the pediatric population; it also presents the characteristics and the history of this population, which may be useful to clinicians in emergency and pediatric services and specialists in the area of mental health to understand this condition in the local context and in similar scenarios. Likewise, this work opens spaces for research on variables associated with cutting, which have to do with family composition, school performance, and a history of mental illness and violence.

Although the design of this study and the sources of information do not allow establishing an association between cutting and the risk factors reported in the relevant literature, it is clear that multidisciplinary child health teams should pay special attention to these factors to identify the cases that are at higher risk of relapse and potential suicide attempts. This is especially important because two risk factors were found in the study population that are associated with a worse prognosis according to the literature: the presence of a psychiatric disease (more frequent in males) and the forearm as the most frequently affected part of the body. Therefore, it is necessary to carry out new studies to establish causal associations and determine the effectiveness of the treatments offered and, thus, extend the results obtained here.

One of the limitations of the present study was the low external validity since the population studied

included only pediatric patients treated at the emergency department, which may represent only the spectrum of the cut with the highest severity. In addition, there were some limitations in identifying the population's own risk history, given the sources of information that were taken into account.

Conclusions

The findings of the present study allow establishing that the prevalence of cutting in the sample was lower than that reported in the general pediatric population in other countries. Also, this condition was three times more frequent in girls, and more than half of the patients had no nuclear family and had low school performance.

Personal history of psychiatric illness had an important correlation with the practice of cutting, especially in the male population, and therefore it should be explored as a risk factor in future studies.

The characteristics described here will make it easier to identify cutting in the Colombian pediatric population and fill a knowledge gap in the country about its prevalence and main features. However, further studies are needed to determine the effectiveness of therapeutic measures targeted at this population.

Conflicts of interest

None stated by the authors.

Funding

None stated by the authors.

Acknowledgements

None stated by the authors.

References

- Ulloa-Flores E, Contreras-Hernández C, Paniagua-Navarrete K, Figueiroa GV. Frecuencia de autolesiones y características clínicas asociadas en adolescentes que acudieron a un hospital psiquiátrico infantil. Salud Mental. 2013;36(5):417-20. <http://doi.org/dkmx>.
- American Psychiatric Association (APA). DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Arlington: APA; 2014.
- Muehlenkamp JJ, Claes L, Havertape L, Plener PL. International prevalence of adolescent non-suicidal self-injury and deliberate self-harm. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2012;6(1):10. <http://doi.org/gf3q6d>.
- Carroll R, Thomas KH, Bramley K, Williams S, Griffin L, Potokar J, *et al.* Self-cutting and risk of subsequent suicide. J Affect Disord. 2016;192:8-10. <http://doi.org/c8kp>.
- Mars B, Heron J, Crane C, Hawton K, Kidger J, Lewis G, *et al.* Differences in risk factors for self-harm with and without suicidal intent : findings from the ALSPAC cohort. J Affect Disord. 2014;168:407-14. <http://doi.org/f6f625>.
- Hamza CA, Stewart SL, Willoughby T. Examining the link between nonsuicidal self-injury and suicidal behavior : A review of the literature and an integrated model. Clin Psychol Rev. 2012;32(6):482-95. <http://doi.org/gdcg5x>.
- Moran P, Coffey C, Romaniuk H, Olsson C, Borschmann R, Carlin JB, *et al.* The natural history of self-harm from adolescence to

- young adulthood: A population-based cohort study. *Lancet.* 2011;379(9812):236-43. <http://doi.org/cxqmws>.
8. Reitz S, Kluetsch R, Niedtfeld I, Knorz T, Lis S, Paret C, et al. Incision and stress regulation in borderline personality disorder : neurobiological mechanisms of self-injurious behaviour. *Br J Psychiatry.* 2015;207(2):165-72. <http://doi.org/f7nv93>.
 9. Swannell S, Martin G, Scott J, Gibbons M, Gifford S. Motivations for self-injury in an adolescent inpatient population: Development of a self-report measure. *Australas Psychiatry.* 2008;16(2):98-103. <http://doi.org/d3cf3k>.
 10. Jones JG, Cohen AL, Worley KB, Worthington T. Accidental scratch or a sign of self-cutting? *J Fam Pract.* 2015;64(5):277-81.
 11. Albores-Gallo L, Méndez-Santos JL, Xóchitl-García Luna A, Delgadillo-González Y, Chávez-Flores CI, Martínez OL. Autolesiones sin intención suicida en una muestra de niños y adolescentes de la ciudad de México. *Actas Esp Psiquiatr.* 2014;42(4):159-68.
 12. Laukkonen E, Rissanen ML, Honkalampi K, Kylmä J, Tolmunen T, Hintikka J. The prevalence of self-cutting and other self-harm among 13-to 18-year-old Finnish adolescents. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2009;44(1):23-8. <http://doi.org/cjwbx3>.
 13. Gmitrowicz A, Kostulski A, Kropiwnicki P, Zalewska-Janowska A. Cutaneous deliberate self-harm in Polish school - An interdisciplinary challenge. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(4):448-53. <http://doi.org/f596vs>.
 14. Lockwood J, Daley D, Townsend E, Sayal K. Impulsivity and self-harm in adolescence: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(4):387-402. <http://doi.org/f942qg>.
 15. Frías-Ibáñez Á, Vázquez-Costa M, Del Real-Peña A, Sánchez-del Castillo C, Giné-Servén E. Conducta autolesiva en adolescentes : prevalencia, factores de riesgo y tratamiento. *C. Med. Psicosom.* 2012 [cited 2020 Jan 28];103:33-48. Available from: <http://bit.ly/2RUFj9L>.
 16. Hawton K, Haw C, Houston K, Townsend E. Family history of suicidal behaviour : prevalence and significance in deliberate self-harm patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106(5):387-93. <http://doi.org/dt5qfm>.
 17. Robinson J. Repeated self-harm in young people: A review. *Australas Psychiatry.* 2017;25(2):105-7. <http://doi.org/c8k2>.
 18. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la salud. Décima revisión. Washington D.C.: OPS; 1995.
 19. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013 [cited 2020 Jan 28]. Available from: <https://bit.ly/2rJdF3M>.
 20. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; octubre 4 de 1993 [cited 2020 Jan 28]. Available from: <https://bit.ly/2nH9STI>.
 21. Oliva-Gómez E, Villa-Guardiola VJ. Hacia un concepto interdisciplinario de la familia en la globalización. *Justicia Juris.* 2014;10(1):11-20.
 22. Walters-Pacheco KZ, Cintrón-Bou FN, Serrano-García I. Familia Reconstituida. El Significado de "Familia" en la Familia Reconstituida. *Psicología Iberoamericana.* 2006;14(2):16-27.
 23. Lauw MSM, Abraham AM, Loh CBL. Deliberate self-harm among adolescent psychiatric outpatients in Singapore: prevalence, nature and risk factors. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2018;12:35. <http://doi.org/gdv5p5>.
 24. Geulayov G, Kapur N, Turnbull P, Clements C, Waters K, Ness J, et al. Epidemiology and trends in non-fatal self-harm in three centres in England, 2000-2012: Findings from the Multicentre Study of Self-harm in England. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010538. <http://doi.org/f9jx95>.
 25. Martorana G. Characteristics and associated factors of non-suicidal self-injury among Italian young people: A survey through a thematic website. *J Behav Addict.* 2015;4(2):93-100. <http://doi.org/gdcgjd>.
 26. Matsumoto T, Yamaguchi A, Chiba Y, Asami T, Iseki E, Hirayasu Y. Patterns of self-cutting: A preliminary study on differences in clinical implications between wrist-and arm-cutting using a Japanese juvenile detention center sample. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;58(4):377-82. <http://doi.org/dq4xmf>.
 27. Larkin C, Corcoran P, Perry I, Arensman E. Severity of hospital-treated self-cutting and risk of future self-harm: A national registry study. *J Ment Heal.* 2014;23(3):115-9. <http://doi.org/c8k3>.
 28. Chartrand H, Kim H, Sareen J, Mahmoudi M, Bolton JM. A comparison of methods of self-harm without intent to die: Cutting versus self-poisoning. *J Affect Disord.* 2016;205:200-6. <http://doi.org/f87mjf>.
 29. Ersen B, Kahveci R, Saki MC, Tunali O, Aksu I. Analysis of 41 suicide attempts by wrist cutting: a retrospective analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2017;43(1):129-35. <http://doi.org/c8k4>.
 30. Bennardi M, McMahon E, Corcoran P, Griffin E, Arensman E. Risk of repeated self-harm and associated factors in children, adolescents and young adults. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):421. <http://doi.org/f9c2mv>.
 31. Matsuyama T, Kitamura T, Kiyohara K, Hayashida S, Kawamura T, Iwami T, et al. Characteristics and outcomes of emergency patients with self-inflicted injuries: A report from ambulance records in Osaka City, Japan. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24:68. <http://doi.org/c8k5>.
 32. Laukkonen E, Rissanen ML, Tolmunen T, Kylmä J, Hintikka J. Adolescent self-cutting elsewhere than on the arms reveals more serious psychiatric symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22(8):501-10. <http://doi.org/f46hzf>.
 33. Hintikka J, Tolmunen T, Rissanen ML, Honkalampi K, Kylmä J, Laukkonen E. Mental Disorders in Self-Cutting Adolescents. *J Adolesc Health.* 2009;44(5):464-7. <http://doi.org/dq736w>.
 34. Mars B, Heron J, Crane C, Hawton K, Lewis G, Macleod J, et al. Clinical and social outcomes of adolescent self harm : population based birth cohort study. *BMJ.* 2014;349:g5954. <http://doi.org/f6s3v9>.
 35. Calvete E, Orue I, Aizpuru L, Brotherton H. Prevalence and functions of non-suicidal self-injury in Spanish adolescents. *Psicothema.* 2015;27(3):223-8. <http://doi.org/gdcgmw>.
 36. O'Loughlin S, Sherwood J. A 20-year review of trends in deliberate self-harm in a British town, 1981-2000. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005;40(6):446-53. <http://doi.org/ckmxbc>.

Estructura factorial y consistencia interna de la escala de somnolencia de Epworth

Factor structure and internal consistency of the Epworth Sleepiness Scale

John Carlos Pedrozo-Pupo¹,  Angie Paola Córdoba¹,  Adalberto Campo-Arias¹ 

¹ Universidad del Magdalena - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina - Santa Marta - Colombia.

Correspondencia: Adalberto Campo-Arias. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena. Carrera 32 No. 22-08, oficina: 2D. Teléfono: +57 5 4381000, ext.: 1338. Santa Marta. Colombia. Correo electrónico: acampoa@unimagdalena.edu.co.

Resumen

Introducción. En comparación con la polisomnografía (PSG), la escala de somnolencia de Epworth (ESE) tiene propiedades clínimétricas limitadas, por tanto es necesario revisar su estructura factorial.

Objetivo. Revisar la estructura factorial (dimensionalidad) y la consistencia interna de la ESE en un grupo de pacientes a los que se les realizó PSG en Santa Marta, Colombia.

Materiales y métodos. Se realizó una investigación para medir las propiedades clínimétricas de la ESE. La muestra estuvo compuesta por 684 adultos entre 18 y 64 años (media=43.2, desviación estándar=13.4) que habían completado los 8 ítems de dicha escala. 440 eran hombres y 244, mujeres. Para probar la estructura factorial se usó el análisis factorial confirmatorio (AFC) y para computar la consistencia interna, los coeficientes omega de McDonald y alfa de Cronbach.

Resultados. La estructura de factores fue unidimensional y explicó el 42% de la varianza. En cuanto al AFC, los coeficientes de bondad de ajuste fueron insatisfactorios: $\chi^2=146.47$ ($gl=20$, $p=0.001$), RMSEA=0.096 (IC90%: 0.082-0.111), CFI=0.902, TLI=0.863 y SMSR=0.047. Los coeficientes omega de McDonald y alfa de Cronbach fueron de 0.80 y 0.80 (IC95%: 0.78-0.82), respectivamente.

Conclusiones. La ESE presentó una estructura unidimensional limitada, por lo que es necesario revisar el constructo de somnolencia excesiva o refining su estructura factorial, pues es posible que con ello se obtengan mejores indicadores en comparación con el mejor criterio de referencia para el diagnóstico de la somnolencia diurna excesiva.

Palabras clave: Trastornos de somnolencia excesiva; Confiabilidad y validez; Análisis factorial; Estudios de validación (DeCS).

Abstract

Introduction: The Epworth Sleepiness Scale (ESS) has shown limited clinimetric properties compared to polysomnography, suggesting the need to review its factor structure.

Objective: To review the factor structure (dimensionality) and internal consistency of the ESS in a group of patients who underwent polysomnography in Santa Marta, Colombia.

Materials and methods. A research was conducted to measure the clinimetric properties of the ESS. The sample consisted of 684 individuals aged 18-64 (mean=43.2, SD=13.4) who completed the eight items of the EES, of which 440 were men, and 244, women. Confirmatory factor analysis (CFA) was used to test the factor structure of the scale, while its internal consistency was calculated using the McDonald's omega and Cronbach's alpha coefficients.

Results: The factor structure was one-dimensional and it accounted for 42% of the variance. Regarding the CFA, the goodness of fit coefficients were unsatisfactory: $\chi^2=146.47$ ($gl=20$, $p=0.001$), RMSEA=0.096 (90%CI: 0.082-0.111), CFI=0.902, TLI=0.863 and SMSR=0.047. McDonald's omega and Cronbach's alpha coefficient were 0.80 and 0.80 (95%CI: 0.78-0.82), respectively.

Conclusions: The EES had a limited one-dimensional structure in the study population, so it is necessary to review the construct of somnolence or refine its factorial structure, this way it may be possible to obtain better indicators in comparison with the best reference criteria for daytime sleepiness diagnosis.

Keywords: Disorders of Excessive Somnolence; Reliability and Validity; Factor Analysis; Validation Studies (MeSH).

Pedrozo-Pupo JC, Córdoba AP, Campo-Arias A. Estructura factorial y consistencia interna de la escala de somnolencia de Epworth. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):183-7. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73025>.

Introducción

El diagnóstico de los trastornos del sueño-vigilia se determina con base en las quejas de los pacientes respecto a la calidad, patrón y cantidad de sueño.¹ Según la Asociación Psiquiátrica Americana, existen 10 tipos de trastornos clínicos del sueño, entre ellos el insomnio y aquellos inducidos por el consumo de sustancias o medicamentos.²

La somnolencia diurna ocasional es un síntoma que puede afectar a cerca del 9% de la población general en cualquier momento de su vida;³⁻⁶ no obstante, la somnolencia diurna excesiva (SDE) puede presentarse como síntoma principal en trastornos del sueño como la hipersomnia y trastornos respiratorios del sueño como la apnea del sueño central y la apnea obstructiva del sueño;^{1,2,7} dado este escenario, en 1991, Johns⁸ diseñó la escala de somnolencia de Epworth (ESE) para determinar la presencia de somnolencia diurna de forma válida y confiable. Para la elaboración de la escala, Johns realizó un estudio con una muestra de 180 participantes (150 personas con trastorno de sueño con SDE y 30 controles) en el que observó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con trastorno del sueño y el grupo control, así como alta correlación entre la somnolencia diurna y la latencia de sueño, la cual fue medida a través de prueba de latencias múltiples y polisomnografía (PSG) nocturna.⁸

Posteriormente, Johns⁹ reportó que la ESE tenía una estructura factorial unidimensional, sin embargo en ese momento no se tuvieron en cuenta los coeficientes de bondad de ajuste, los cuales en la actualidad son comúnmente usados en los paquetes estadísticos. En estudios posteriores sobre esta escala se han descrito hallazgos inconsistentes, reportándose que la escala tiene una o dos dimensiones y que existen variaciones en las dimensiones analizadas según las características de su aplicación (tipo de población, contexto o idioma).¹⁰⁻¹⁷

Se considera que si una escala tiene un coeficiente alfa de Cronbach entre 0.70 y 0.95, su consistencia interna es adecuada.^{18,19} Respecto a la ESE, varios estudios realizados en distintos idiomas y poblaciones (incluida la colombiana) han demostrado que, con coeficientes alfa de Cronbach entre 0.79 y 0.90, su consistencia interna es mejor que su estructura factorial.^{10-14,20-26}

Los problemas relacionados con la validez del constructo de la ESE observados en múltiples análisis de su estructura factorial se corroboran con su pobre desempeño frente al mejor criterio de referencia para el diagnóstico de los trastornos de sueño que pueden cursar con somnolencia diurna, es decir, la evaluación clínica basada en hallazgos obtenidos mediante PSG o el test de latencias múltiples del sueño.^{15,27-30} Por lo tanto, se han propuesto varias adaptaciones o modificaciones al instrumento para lograr una medición más consistente de la somnolencia diurna en distintos grupos de personas.^{13,31} No obstante, otros autores han sugerido que es probable que la ESE mida algo completamente distinto a la SDE y, en consecuencia, lo más apropiado sería dejar de usarla.^{32,33}

Por otra parte, con el creciente uso de escalas de medición en salud no solo en el contexto de la investigación, sino también en la práctica clínica, es necesario

corroborar su desempeño en distintas poblaciones para garantizar su validez y confiabilidad.^{18,19}

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de la presente investigación fue revisar la estructura factorial (dimensionalidad) y la consistencia interna de la ESE en un grupo de pacientes a los que se les realizó PSG en Santa Marta, Colombia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de validación de escalas para medir las propiedades clínicas de la ESE. La muestra fue obtenida por conveniencia y consistió de 684 adultos entre 18 y 64 años (media=43.2, desviación estándar=13.4) a los que se les realizó PSG en Santa Marta, Colombia, entre enero de 2014 y diciembre de 2016. El rango de índice de masa corporal de los participantes varió entre 14.4 y 59.5 (media=30.8; DE=6.1). Otras características clínicas y sociodemográficas de la población de estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de la muestra (n=684).

	Variable	Frecuencia	%
Sexo	Masculino	440	64.3
	Femenino	244	35.7
Edad	Adulto joven (18-44 años)	351	51.3
	Adulto maduro (45-64 años)	333	48.7
Presencia de comorbilidad médica	Sí	470	68.7
	No	214	31.3
Síndrome	Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva	235	34.4
	Síndrome de somnolencia	94	13.7
	Ambos	177	25.9
	Ninguno asociado a somnolencia	178	26.0

Fuente: Elaboración propia.

Como parte de la evaluación que se realiza en la institución de referencia antes de la PSG, los participantes diligenciaron la ESE. Este instrumento mide la probabilidad de quedarse dormido en las ocho situaciones más comunes de la vida cotidiana para la mayoría de las personas. Para cada situación hay una pregunta que se responde utilizando una puntuación tipo Likert de 0 a 3, lo que permite obtener una puntuación máxima de 24.⁸ En el presente estudio, se utilizó la versión de la ESE propuesta por Chica-Urzola *et al.*²⁰, la cual se adaptó al español usado en el Caribe colombiano (Tabla 2). Por lo general, se considera que las puntuaciones entre 0 y 9 son normales, mientras que una puntuación ≥ 10 sugiere la necesidad de remitir al paciente a

un médico especialista en medicina del sueño para realizar el diagnóstico formal de un trastorno del sueño.⁸

Tabla 2. Versión de la Escala de Somnolencia de Epworth utilizada en el estudio.

¿Qué tan probable es que usted se sienta somnoliento o se duerma en las siguientes situaciones? (Marque con una x).

Situación	Nunca	Poca	Moderada	Alta
Sentado leyendo				
Frente al TV				
Sentado e inactivo en un lugar público				
Como pasajero en un carro durante una hora de marcha continua				
Acostado descansando en la tarde				
Sentado y conversando con alguien				
Sentado tranquilo después de comer				
En un carro, mientras se detiene unos minutos en un trancón				

Fuente: Elaboración propia.

Para el análisis factorial confirmatorio (AFC) se hallaron las comunidades para cada ítem, los coeficientes de la matriz factorial y los siguientes coeficientes de bondad del ajuste: chi cuadrado (χ^2) de Satorra-Bentler, con sus respectivos grados de libertad (gl) y su respectiva probabilidad (p), y para el cual se esperaba un gl=2 y una probabilidad >0.05; la raíz del cuadrado media del error de aproximación (Root Mean Square Error of Approximation, RMSEA), con un intervalo de confianza del 90% (IC90%) y donde un valor <0.06 se considera aceptable; el índice comparativo de ajuste (Comparative Fit Index, CFI), en donde un valor >0.90 se considera favorable para aceptar el modelo; el índice de Tucker-Lewis (TLI), donde un coeficiente >0.90 se considera aceptable, y el residuo cuadrado promedio estandarizado (Standardized Mean Square Residual, SMSR), que es adecuado si se obtiene un valor <0.05.³⁴

Por otra parte, los coeficientes de alfa de Cronbach³⁵ y omega de McDonald³⁶ se usaron como referentes de consistencia interna, y en los que para ambos coeficientes valores entre 0.70 y 0.95 se consideraron como confiables.^{18,19} El omega de McDonald tiene la ventaja de que cuantifica mejor la consistencia interna de los instrumentos en los que el patrón de respuesta es diferencial; en términos más técnicos, se quebranta el supuesto de tau-equivalencia esperado para el alfa de Cronbach.¹⁸ Igualmente, se calcularon las correlaciones corregidas entre cada ítem y puntuación global y los valores de alfa de Cronbach con la exclusión de cada ítem. El análisis estadístico se completó con el uso del programa estadístico STATA, versión 13.0.³⁷

Para la realización del estudio se siguieron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres

humanos establecidos por la Declaración de Helsinki³⁸ y las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.³⁹ Igualmente, el estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de la Facultad de Salud de la Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia, de acuerdo con el acta 2016-04 del 30 de agosto de 2016, en donde se indica que el mismo no implicó riesgo alguno para los participantes al tratarse evaluaciones clínicas habituales. Por último, se informa que todos los participantes firmaron consentimiento informado.

Resultados

Las puntuaciones totales obtenidas en la ESE por los participantes variaron entre 0 y 24 (media=9,5; DE=5,6). En el AFC se identificó un solo factor, el cual mostró un valor propio (Eigenvalue) de 3.36 y explicó el 42.0% de la varianza. Los valores obtenidos para las comunidades y las cargas factoriales para cada ítem variaron entre 0.228 y 0.490 y entre 0.477 y 0.700, respectivamente. En la Tabla 3 se describen con más detalle los valores de las comunidades y las cargas factoriales obtenidos. Los valores observados para los coeficientes de bondad de ajuste fueron los siguientes: χ^2 de Satorra-Bentler: 146.47 (gl=20, p=0.001), RMSEA=0.096 (IC90% 0.082-0.111), CFI=0.902, TLI= 0.863 y SMSR=0.047.

Respecto a la consistencia interna de la ESE, el coeficiente alfa de Cronbach fue de 0.80 (IC95%: 0.78-0.82) y el de omega de McDonald de 0.80. Las correlaciones corregidas entre cada ítem y la puntuación global se encontraron entre 0.439 y 0.600 y los valores Cronbach con la exclusión de cada ítem, entre 0.761 y 0.786. Los valores para cada ítem de la escala se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Comunalidades y cargas factoriales para los ítems de la ESE.

Ítem	Comunalidad	Carga factorial	it	Alfa con omisión del ítem
1. Sentado	0.409	0.639	0.565	0.776
2. Frente al TV	0.264	0.514	0.462	0.783
3. Sitio público	0.490	0.700	0.600	0.761
4. Como pasajero	0.301	0.549	0.486	0.780
5. Acostado	0.228	0.477	0.439	0.786
6. En conversación	0.322	0.567	0.484	0.781
7. Después de comer	0.417	0.645	0.584	0.763
8. En el automóvil	0.291	0.540	0.456	0.783

it: correlación corregida entre ítem y la puntuación total.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

En el presente estudio se encontró que la ESE tuvo una alta consistencia interna y una estructura de factores

unidimensional limitada cuando se utilizó en una muestra de pacientes entre 18 y 64 años a los que se les realizó PSG en Santa Marta, Colombia.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se corroboró que la ESE tiene una estructura factorial unidimensional; sin embargo, de todos los coeficientes de bondad de ajuste considerados, solo CFI y SMSR estuvieron dentro de los parámetros esperados para el AFC. En este sentido, Johns⁹ fue el primero en evaluar la dimensionalidad de la ESE, reportando que esta era unidimensional, pero debe aclararse que en este estudio no se realizó un análisis de factores, ya sea exploratorio ni confirmatorio, técnica que usualmente se usa para probar matemáticamente ese supuesto teórico.⁴⁰ En este sentido, otros estudios que llevaron a cabo un AFC de la escala han descrito hallazgos inconsistentes, informando que su estructura es unidimensional o bidimensional.¹⁰⁻¹⁷ Además, Gelaye *et al.*¹⁷, en el único estudio hasta la fecha que ha analizado la estructura factorial de la ESE y que ha informado índices de bondad de ajuste, reportan que, cuando la escala fue usada en muestras mayores a 1000 personas de cuatro países (Chile, Etiopía, Perú y Tailandia), obtuvieron valores inferiores a los deseables en uno o varios de estos índices.

Por otra parte, de acuerdo con los resultados aquí obtenidos, es posible afirmar que la ESE tuvo una consistencia interna adecuada, medida con dos coeficientes (alfa de Cronbach y omega McDonald), lo cual es consistente con lo reportado por estudios similares, donde se ha descrito que la escala tiene una alta consistencia interna con valores entre 0.79 y 0.90 para estos coeficientes.^{10-14, 20-26} Igualmente, Kendzerska *et al.*⁴¹, en una revisión sistemática de estudios que evaluaban las propiedades psicométricas de la ESE, informaron que en 8 investigaciones que midieron su consistencia interna se reportó un valor de alfa de Cronbach entre 0.73 y 0.86.⁴¹

Una escala de medición en salud es realmente útil si tanto su validez, como su confiabilidad son aceptables.^{18,19,40} Por separado estas propiedades son necesarias, pero insuficientes para recomendar el uso rutinario de una escala para la identificación de cualquier caso problema.⁴² La interpretación de la consistencia interna, una medición de confiabilidad, es un proceso relativamente fácil. No obstante, la interpretación de los hallazgos obtenidos para la dimensionalidad de un instrumento, una de las tantas aproximaciones para determinar su validez, es una tarea mucho más compleja en la que se deben considerar varios parámetros relacionados con las bases teóricas empleadas en la construcción de la escala.^{18,40}

En el caso de instrumentos como la ESE, que cuenta con claros criterios de referencia, la mejor forma de demostrar su validez sería obtener una sensibilidad y especificidad altas, así como valores predictivos muy cercanos a 100%.⁴³ Los hallazgos del presente estudio confirman lo planteado por Miletin & Hanly³² y por Tachibana & Taniguchi³³, a saber, la necesidad de revisar el constructo de somnolencia excesiva y de evaluar cada uno de los ítems de la ESE y, en consecuencia, refinrarla para obtener una mayor utilidad práctica.^{32,33} Todo lo anterior hace pensar que el uso exclusivo de la ESE como herramienta diagnóstica es insuficiente para identificar claramente los trastornos del sueño que cursan con somnolencia diurna.⁴⁴

Por otra parte, de acuerdo con los resultados del AFC de la ESE realizado en el presente estudio, en el cual se utilizaron cinco coeficientes de bondad de ajuste, se corroboró la limitada dimensionalidad de la escala en

población adulta colombiana. Sin embargo, una limitación del presente estudio es que no fue posible realizar un análisis segmentado por diagnóstico debido al reducido tamaño de cada subgrupo de diagnósticos, pero esto se podría considerar secundario dado que la función de la ESE es el tamizaje de casos que cursan con somnolencia para que en estos luego se pueda especificar el diagnóstico mediante evaluación clínica y pruebas diagnósticas, es decir, no tiene pretensiones diagnósticas,^{43,44} y que la SDE es un síntoma común de varios trastornos del sueño incluidos en clasificaciones contemporáneas.^{1,2}

Conclusiones

La ESE presentó una estructura unidimensional limitada en adultos colombianos a los que se les realizó PSG en Santa Marta, Colombia, por lo que es necesario revisar el constructo de somnolencia excesiva o refining su estructura factorial, pues es posible que con ello se obtengan mejores indicadores en comparación con el mejor criterio referencia para el diagnóstico de la SDE, es decir la evaluación clínica y las pruebas paraclínicas objetivas.

Financiación

La Universidad del Magdalena y Respire, Instituto para el Cuidado Respiratorio, Santa Marta, Colombia, financiaron la investigación.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

A Guillermo Augusto Ceballos-Ospino, psicólogo y profesor asociado de la Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia, por su revisión crítica del documento.

Referencias

- Panossian LA, Avidan AY. Sleep disorders in neurologic practice: A case-based approach. *Neurol Clin.* 2016;34(3):565-94. <http://doi.org/f8xgfm>.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder (DSM-5). 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology.* 2002;58(12):1826-33. <http://doi.org/dwg9>.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4510-5. <http://doi.org/btsvfb>.
- Ruiter ME, DeCoster J, Jacobs L, Lichstein KL. Sleep disorders in African Americans and Caucasian Americans: a meta-analysis. *Behav Sleep Med.* 2010;8(4):246-59. <http://doi.org/bfrfwh>.
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6. <http://doi.org/ch4nd7>.
- Rosenberg RP. Clinical assessment of excessive daytime sleepiness in the diagnosis of sleep disorders. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(12):e1602. <http://doi.org/c8g2>.

8. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5. <http://doi.org/gfk73>.
9. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992;15(4):376-81. <http://doi.org/c8g3>.
10. Hagell P, Broman JE. Measurement properties and hierarchical item structure of the Epworth Sleepiness Scale in Parkinson's disease. *J Sleep Res*. 2007;16(1):102-9. <http://doi.org/bbv7xq>.
11. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008;12:161-8. <http://doi.org/fbsxnq>.
12. Smith SS, Oei TP, Douglas JA, Brown I, Jorgensen G, Andrews J. Confirmatory factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale (ESS) in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med*. 2008;9(7):739-44. <http://doi.org/d8cg56>.
13. Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, et al. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on item response theory. *Sleep Med*. 2009;10(5):556-65. <http://doi.org/d42xms>.
14. Rosales-Mayor E, Rey de Castro J, Huayanay L, Zagaceta K. Validation and modification of the Epworth Sleepiness Scale in Peruvian population. *Sleep Breath*. 2012;16:59-69. <http://doi.org/fh7gxb>.
15. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, Kamarck TW, Owens J, Lee L, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/poly-somnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(6):563-71.
16. Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1994;17(8):703-10. <http://doi.org/c8g5>.
17. Gelaye B, Lohsoonthorn V, Lertmeharit S, Pensuksan WC, Sanchez SE, Lemma S, et al. Construct validity and factor structure of the Pittsburgh sleep quality index and Epworth sleepiness scale in a multi-national study of African, South East Asian and South American college students. *Plos One*. 2014;9(12):e116383. <http://doi.org/c8g6>.
18. Campo-Arias A, Oviedo HC. Propiedades psicométricas de una escala: la consistencia interna. *Rev Salud Pública*. 2008;10(5):831-9.
19. Keszei AP, Novak M, Streiner DL. Introduction to health measurement scales. *J Psychosom Res*. 2010;68(4):319-23. <http://doi.org/c25zg6>.
20. Chica-Urzola HL, Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach J. Validación de la Escala de Somnolencia de Epworth. *Rev Salud Pública*. 2007;9(4):558-67.
21. Beiske KK, Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem K. Reliability and validity of a Norwegian version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath*. 2009;13:65-72. <http://doi.org/djwvwc>.
22. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna-Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-83. <http://doi.org/fjpd5k>.
23. Kaminska M, Jobin V, Mayer P, Amyot R, Perraton-Brillon M, Bellémare F. The Epworth Sleepiness Scale: self-administration versus administration by the physician, and validation of a French version. *Can Respir J*. 2010;17(2):e27-34. <http://doi.org/c8g7>.
24. Cho YW, Lee JH, Son HK, Lee SH, Shin C, Johns MW. The reliability and validity of the Korean version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath*. 2011;15:377-84. <http://doi.org/d4frww>.
25. Mondal P, Gjevre JA, Taylor-Gjevre RM, Lim HJ. Relationship between the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in a sleep laboratory referral population. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:15-21. <http://doi.org/c8g8>.
26. Sandoval-Rincón M, Alcalá-Lozano R, Herrera-Jiménez I, Jiménez-Genchi A. Validación de la escala de somnolencia de Epworth en población mexicana. *Gac Med Mex*. 2013;149:409-16.
27. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*. 2000;9(1):5-11. <http://doi.org/cq2wwb>.
28. Vignatelli L, Plazzi G, Barbato A, Ferini-Strambi L, Manni R, Pompei F, et al. Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. *Neurol Sci*. 2003;23(6):295-300. <http://doi.org/fs26qh>.
29. Ruiz-Morales A, Hidalgo-Martínez P, Páez S, Perilla AM, González CA. Correlación de la escala de somnolencia de Epworth con el diagnóstico y severidad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Rev Colomb Neumol*. 2013;25(1):10-5. <http://doi.org/dwhd>.
30. Soler X, Liao SY, Marin JM, Lorenzi-Filho G, Jen R, DeYoung P, et al. Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The challenge to predict OSA in advanced COPD. *Plos One*. 2017;12(5):e0177289. <http://doi.org/f963f5>.
31. Zhang JN, Peng B, Zhao TT, Xiang M, Fu W, Peng Y. Modification of the Epworth sleepiness scale in central China. *Qual Life Res*. 2011;20(10):1721-6. <http://doi.org/f9b5w>.
32. Miletin MS, Hanly PJ. Measurement properties of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Med*. 2003;4(3):195-9. <http://doi.org/cdrmd4>.
33. Tachibana N, Taniguchi M. Why do we continue to use Epworth sleepiness scale? *Sleep Med*. 2007;8(5):541-2. <http://doi.org/djg977>.
34. Brown TA. Confirmatory factor analysis for applied research. New York: Guilford Press; 2006.35. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika*. 1951;16: 297-334. <http://doi.org/cc5>.
35. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika*. 1951;16: 297-334. <http://doi.org/cc5>.
36. McDonald RP. Theoretical foundations of principal factor analysis and alpha factor analysis. *Br J Math Stat Psychol*. 1970; 23(1):1-21. <http://doi.org/fqg277>.
37. StataCorp. Stata: Release 13. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LP; 2013.
38. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans. Geneva: CIOMS; 2016 [cited 2019 Jul 18]. Available from: <https://bit.ly/2rzX9BO>.
39. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (Octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; octubre 4 de 1993 [cited 2019 Jul 18]. Available from: <https://bit.ly/2nH9STI>.
40. Campo-Arias A, Herazo E, Oviedo HC. Análisis de factores: fundamentos para la evaluación de instrumentos de medición en salud mental. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2012;41(3): 659-71. <http://doi.org/f2s3kj>.
41. Kendzerska TB, Smith PM, Brignardello-Petersen R, Leung RS, Tomlinson GA. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2014;18(4):321-31. <http://doi.org/c8hg>.
42. Cook DA, Beckman TJ. Current concepts in validity and reliability for psychometric instruments: theory and application. *Am J Med*. 2006;119(2):166e7-16. <http://doi.org/fctskp>.
43. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. Health Measurement Scales: a practical guide to their development and use. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
44. Omoboni O, Quan SF. A Requiem for the Clinical Use of the Epworth Sleepiness Scale. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(5):711-2. <http://doi.org/c8hh>.



Zika virus: clinical manifestations and treatment at a primary care institution in Colombia

Virus del Zika: manifestaciones clínicas y tratamiento en una institución de primer nivel en Colombia

Juan Daniel Castrillón-Spitia^{1,2}, Alejandra López-Villegas², Estefanía Morales-Jiménez², Germán Eduardo Rueda-Merchán², Valentina Ramírez-Zapata², Carmen Luisa Betancur-Pulgarín¹

¹ Fundación Universitaria del Área Andina - Pereira Campus - Faculty of Health Sciences - Grupo de Investigación Zona de Investigaciones de Postgrados de la Andina - Pereira - Colombia.

² Fundación Universitaria Autónoma de las Américas - Pereira Campus - Faculty of Medicine - Grupo de Investigación Biomedicina - Pereira - Colombia.

Corresponding author: Juan Daniel Castrillón-Spitia. Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria del Área Andina. Calle 24 No. 8-55. Telephone number: +57 6 3200303, ext.: 5320. Pereira. Colombia. Email: juan.castrillon@uam.edu.co.

Abstract

Introduction: Although Zika virus cases have been reported in Colombia since 2015, its clinical and pharmacological characteristics have not yet been described.

Objective: To describe the main clinical manifestations and sociodemographic characteristics of patients diagnosed with Zika and the treatment provided to them at a primary care hospital in a municipality of Colombia.

Materials and methods: Descriptive cross-sectional study. The study population consisted of patients diagnosed with Zika between January 1 and July 25, 2016 at a primary care hospital. Sociodemographic, clinical, and pharmacological variables, as well as adverse clinical outcomes associated with the infection were included. Descriptive statistics were performed. A χ^2 test was used for categorical variables, and a multivariate analysis was conducted using Epi info 7.1 software.

Results: 254 individuals infected with Zika virus during the study period were identified, and Zika diagnosis was more frequent in women (68.5%). Regarding treatment, 90.9% of the cases were treated using acetaminophen. The most commonly reported symptoms were rash (81.1%) and pruritus (55.9%). In addition, antihistamines were the most frequent comedication (31.9%). Factors such as being a woman, being pregnant and inpatient treatment were associated with adverse clinical outcomes.

Conclusion: The clinical manifestations described here are similar to those reported in other populations. Furthermore, inappropriate pharmacological management practices that can lead to complications in this population, such as bleeding, were observed in some cases. Thus, educational interventions on the proper prescription of medications for treating this disease aimed at general physicians working in Zika affected areas must be implemented to improve the prognosis of these patients.

Keywords: Zika Virus; Acetaminophen; Anti-Inflammatory Agents; Drug Therapy; Epidemiology (MeSH).

Resumen

Introducción. Aunque el virus del Zika está presente en Colombia desde el 2015, sus características clínicas y farmacológicas aún no han sido descritas.

Objetivo. Describir las principales manifestaciones clínicas y características sociodemográficas de pacientes diagnosticados con zika, así como el tratamiento que recibieron en un hospital de primer nivel.

Materiales y métodos. Estudio descriptivo de corte transversal. La población estuvo constituida por los pacientes diagnosticados con zika entre el 1 de enero y el 25 de julio de 2016 en un hospital de primer nivel. Se incluyeron variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas, además de los resultados adversos clínicos y paraclínicos asociados a la infección. Se realizó estadística descriptiva; para las variables categóricas se usó la prueba χ^2 y el análisis multivariado se realizó a través del programa Epi Info 7.0.

Resultados. Se identificaron 254 pacientes con zika, siendo más frecuente en mujeres (68.5%). El 90.9% de la población recibió tratamiento con acetaminofén. Los síntomas más comunes fueron sarpullido (81.1%) y prurito (55.9%). Además, los antihistamínicos fueron la comedición más frecuente (31.9%). Los factores asociados con resultados clínicos y paraclínicos adversos fueron ser mujer, estar embarazada y tener manejo intrahospitalario.

Conclusión. Las manifestaciones clínicas encontradas fueron similares a las reportadas en otras poblaciones. En algunos casos se observó un manejo farmacológico no recomendado, lo que puede generar complicaciones como sangrados; en consecuencia, se deben implementar intervenciones educativas sobre la prescripción adecuada de medicamentos para tratar esta enfermedad, dirigidas a médicos generales que trabajen en regiones afectadas por el zika para, así, mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: Virus Zika; Acetaminofén; Antiinflamatorios; Tratamiento farmacológico; Epidemiología (DeCS).

Castrillón-Spitia JD, López-Villegas A, Morales-Jiménez E, Rueda-Merchán GE, Ramírez-Zapata V, Betancur-Pulgarín CL. Zika virus: clinical manifestations and treatment at a primary care institution in Colombia. Rev. Fac. Med. 2019;68(2):188-95. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74926>.

Introduction

In Colombia, the first suspected Zika virus (Zikv) infection report was made on September 22, 2015 in the municipality of Turbaco, with a subsequent exponential increase, and a total of 341 confirmed cases registered in epidemiological week 43 of 2015. The virus was found in 36 regions, led by the department of Bolívar with 81 cases.¹ In addition, the epidemiological bulletin of week 24 of 2016, issued by the Colombian National Institute of Health (INS), showed how this pandemic became a public health problem after reporting 8 500 confirmed cases and 86 446 suspected cases based on clinical manifestations; 70% of these suspected cases were reported in 502 municipalities where the infection was later confirmed in a laboratory.²

The clinical signs and symptoms of Zikv infection consist of conjunctivitis, headache, fever (less than 38.0°C), mild myalgia and arthralgia, rash or maculopapular exanthema with or without pruritus, anorexia, emesis, diarrhea, abdominal pain, lower limb edema, and retro-orbital pain (with less frequency), which last from 2 to 7 days. Fever usually lasts a couple of days and is accompanied by a rash. In general, infection is asymptomatic and self-limited in up to 80% of subjects.^{3,4} However, complicated and rare forms may occur, such as those affecting pregnant or lactating women, or those leading to neurological and ophthalmological complications.⁵

Adequate treatment of Zikv requires dealing with both the syndrome and its complications, which is why it is important to understand the cycle of the virus.^{6,7} Currently, the therapeutic approach is only symptomatic, where drugs, including analgesics and antipyretics, are used. Recently, therapies using antiviral drugs that have been proved to be efficient in the treatment of dengue fever have been attempted, mainly due to the similarity between this condition and Zikv; nevertheless, their efficacy has not yet been proven.^{8,9}

According to the INS, any person with a clinical suspicion of Zikv infection should receive clinical and support management, including adequate hydration and rest. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acetylsalicylic acid (ASA) must not be used due to the risk of bleeding, which is similar to that of dengue. Thus, acetaminophen is the only recommended and reliable medication for treatment in the acute phase of the disease.¹⁰

Currently, in Colombia, there is limited information on the epidemiological behavior, clinical characteristics and treatment of Zikv infections, as well as on the variables associated with the impact of this disease on the population diagnosed with it.^{10,11} Therefore, this study was conducted to describe clinical manifestations, sociodemographic characteristics, treatment, and adverse clinical outcomes in patients diagnosed with Zikv disease at a primary care hospital in a municipality of Colombia, from January 1 to July 25, 2016.

Materials and methods

A descriptive cross-sectional study was conducted. The sample consisted of patients who attended medical consultation at a primary care hospital in the municipality of

La Virginia, Risaralda, Colombia, and who were initially diagnosed with Zikv based on physical examination and the symptoms reported. The diagnosis was later confirmed through a RT-PCR test. All 254 patients were diagnosed with Zikv disease from January 1 until July 25, 2016, when the INS reported the Zika epidemic was over.¹²

All cases reported in the primary care hospital during the study period were analyzed. The units of analysis were the medical records of the patients who met the inclusion criteria.

Inclusion criteria

Patients of any age and sex who attended medical consultations at a primary care hospital in a municipality of Colombia, who were initially diagnosed with Zikv based on clinical evidence (cases registered in epidemiological report cards of the National Public Health Surveillance System, SIVIGILA), and whose diagnosis was later confirmed through a RT-PCR test from January 1 to July 25, 2016.

Variables

A database was constructed from the information found in the medical records of the patients who met the inclusion criteria. The records were retrieved from the hospital database and the epidemiology department information recording systems by using ICD10 codes and the SIVIGILA epidemiological report cards for reporting Zikv cases. After the hospitals consented the use of the data, they were entered into an information collection instrument designed through the Epi Info 7.1 software (for Windows). The following variables were obtained:

1. Sociodemographic variables:
Sex, age (years), marital status (single/others), place of origin (urban/rural) and type of enrollment to the General System of Social Security in Health (SGSSS) [subsidized, contributory, linked regime (please note that the latter is for the population that does not have the means to pay for health insurance coverage and is not yet enrolled in the subsidized regime)].
2. Clinical variables:
General: pregnant (yes/no), type of medical service consulted (emergency or outpatient consultation).
Clinical manifestations (yes/no): rash, pruritus, arthralgia, headache, conjunctivitis, asthenia, myalgias, retro-ocular pain, diarrhea, abdominal pain, edema, emesis, bleeding, lymphadenopathy, neurological deficit, rhinorrhea, dehydration.
Vital signs: respiratory rate (breaths per minute), heart rate (beats per minute), temperature (°C), blood pressure (mmHg). The following values were considered as cut-off points for defining abnormalities: tachycardia: heart rate >100 beats per minute; tachypnea: respiratory rate >20 breaths per minute; fever: temperature >38.0°C; hypotension: systolic blood pressure <90 mmHg and diastolic blood pressure <60 mmHg.
Laboratory tests (yes/no): blood count, C-reactive protein, urinalysis, and others.
Comorbidities (yes/no): hypothyroidism, hyperthyroidism, obesity, hypertension, diabetes, human immunodeficiency

virus infection (HIV), epilepsy, allergies, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chikungunya virus infection, dengue, malaria, smoking, depression.

3. Pharmacological variables:

Did the physician prescribe any medication? (yes/no): Name of the medication; characteristics of the medication such as formulation, concentration and dosage were considered for each medication.

Consumption of medications (self-medication) for symptom management prior to consultation (yes/no): Name of the medication.

Comedication (yes/no): name of the medication. In this study, comedication is defined as the use of medications for patient-based pathologies different than Zikv symptoms.

4. Adverse clinical outcomes (yes/no): anemia (hemoglobin <11.5 mg/dL), hematocrit (%), leukopenia (<4 000 leukocytes/mL), leukocytosis (>10 000 leukocytes/mL), neutrophilia (>8 000 neutrophils/mL), neutropenia (<2 000/mL), thrombocytopenia (<150 000/mm³), gestational or fetal/neonatal adverse outcomes (yes/no, and name of the adverse outcome), and hospitalization (yes/no).

Statistical analysis

The Epi Info 7.0 statistical software for Windows was used to analyze the data. Descriptive statistics were performed: frequencies and proportions were used for categorical variables, and measures of central tendency and dispersion were used for continuous variables. χ^2 tests were carried out to compare categorical variables. In addition, p values, OR, and confidence intervals were included. A binary logistic regression model was applied where the adverse clinical outcomes associated with Zikv infection were considered as a dependent variable; adverse clinical outcomes that were associated in a statistically significant way in the bivariate analyzes were regarded as independent variables. A p<0.05 value was determined as a level of statistical significance.

Reduction of selection biases was achieved by analyzing the information of the all population included in the study; in contrast, a p<0.05 value was established for information and confusion bias, which is stricter than the Hosmer-Lemeshow test to reduce overestimation of results.

This study is considered as a "risk-free research" according to Resolution No. 8430 of 1993, issued by the Colombian Ministry of Health,¹³ which establishes scientific, technical, and administrative standards for health research. Likewise, the present study followed the ethical principles for medical research of the Declaration of Helsinki.¹⁴ Additionally, it was granted ethical approval by the Bioethics Committee of Universidad Tecnológica de Pereira as stated in Minutes 23 of December 12, 2016.

Results

In total, 254 patients were diagnosed with Zikv infection from January 1 to July 25, 2016 were found. Diagnosis was more common in women (male-to-female ratio = 2.2:1), and the mean age of the sample was 29.4 ± 18.1 years. The main sociodemographic characteristics of the population are shown in Table 1.

Table 1. Socio-demographic characteristics of patients with Zika virus treated at a primary care hospital in Colombia, 2016.

		Variable	n	%
Socio-demographics	Sex	Female	174	68.5
		Male	80	31.5
	Age	<5 years	18	7.1
		>60 years	19	7.5
	Marital status	Single	188	74.0
		Other	66	26.0
	Origin	Urban	214	84.3
		Rural	40	15.7
	SGSSS*	Subsidized	238	93.7
		Others	16	6.3

* General System of Social Security in Health.

Source: Own elaboration.

The most frequent clinical manifestations included rash, pruritus and arthralgias. The main symptoms, clinical characteristics, comorbidities, and laboratory results are presented in Table 2.

Table 2. Clinical characteristics, comorbidities and laboratory test results of patients with Zika virus infection treated at a primary care hospital in Colombia, 2016.

		Variable	n	%
Clinical manifestations		Rash	206	81.1
		Pruritus	142	55.9
		Arthralgias	100	39.4
		Headache	97	38.2
		Conjunctivitis	96	37.8
		Asthenia	85	33.5
		Myalgias	55	21.7
		Retroocular Pain	39	15.4
		Diarrhea	33	13.8
		Tachypnea	29	11.4
		Abdominal pain	19	7.5
		Tachycardia	17	6.7
		Edema	17	6.7
		Fever	10	3.9
		Emesis	10	3.9
Clinical characteristics		Hypotension	9	3.5
		Bleeds	7	2.8
		Lymphadenopathy	4	1.6
		Neurological deficit	2	0.8
	Pregnant woman		52	20.5
Service	Emergency room		99	39.0
		Outpatient	155	61.0
	Referral to tertiary care hospital		8	3.2

Table 2. Clinical characteristics, comorbidities and laboratory test results of patients with Zika virus infection treated at a primary care hospital in Colombia, 2016. (continued)

	Variable	n	%
Comorbidities	Hypertension	22	8.7
	Allergic	22	8.7
	Obesity	21	8.3
	Diabetes	16	6.3
	Asthma	16	6.3
	Smoker	12	4.7
	Gastritis	10	3.9
	Cancer	7	2.8
	Hypothyroidism	6	2.4
	Others	17	6.8
Laboratory tests	Hemogram	190	74.8
	C Reactive Protein	53	20.8
	Urinalysis	36	14.2

Source: Own elaboration.

In addition, an average of 4833.33 leukocytes per mm³ (95%CI: 4 699.00-5 000.00) was reported in the medical records of the patients included in this research. Regarding hemoglobin, hematocrit, and platelets count, an average of 12.33 g/dL (95%CI: 12.00-13.00), 37.33% (95%CI: 36.00-40.00), and

286 312.9 per mm³ (IC95%: 198 000.0-303 000.00) was found, respectively.

Pharmacotherapy

Five different pharmacological groups were prescribed, namely, antipyretics, antihistamines, rehydration salts, corticosteroids and NSAIDs, being acetaminophen the most commonly used (90.1%), followed by corticosteroids and NSAIDs (3.5% and 0.7%, respectively). Drugs prescribed by attending physicians for the treatment of Zikv infection are depicted in Table 3.

Regarding the use of drugs for treating symptoms prior to consultation at the hospital (self-medication), the medical records of the patients described that 84 (31.9%) reported the use of antihistamines; 21 (8.3%), opioids; 17 (6.7%), antibiotics; 16 (6.3%), antiemetics; 14 (5.5%), vitamins; and 13, anti-ulcers (5.1%). Likewise, 59 more patients (16.3%) used other self-medicated drugs for symptoms management (16.3%) prior to consultation.

146 patients (57.4%) used 1 comedicated drug, 14 (5.5%) used 2 comedicated drugs, and only 2 (0.8%) used 3 or more comedicated drugs. Use of comedication was not described in 92 patients (36.2%).

Adverse clinical outcomes

Regarding variables associated with adverse clinical outcomes, alterations in blood analysis were the most frequent, being anemia the most common finding (18.5%). The main adverse clinical findings are described in Table 4.

Table 3. Prescribed drugs for the treatment of patients with Zika virus infection in a primary care hospital in Colombia. 2016.

Name	Presentation	n	Daily prescription (mean)	Days of duration (mean)	95%CI	
					Lower	Upper
Acetaminophen	Suspension 150mg/5mm	28	3.78	4.14	3.84	4.41
	Tablet 500 mg	203				
Loratadine	Suspension 5mg/ml	8	1.04	5.67	5.06	6.43
	Tablet 10 mg	102				
Rehydration salts	WHO formula	166	1.23	3.45	3.28	3.64
Corticoids			2.33	22.33	7.00	30.00
Dexamethasone	Blister 4 mg	2				
Betamethasone	Ointment 0.05%	1				
Beclomethasone	Inhaler 250 µg	6				
NSAIDs			2.5	2.5	2.00	3.00
Diclofenac	Blister 75 mg	1	1	3		
Naproxen	Tablet 250 mg	1	3	3		

CI: confidence interval; WHO: World Health Organization; NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Source: Own elaboration.

Multivariate analysis

A binary logistic regression in the associated variables of the bivariate analysis (described in Table 5) allowed finding that factors like being a woman ($p=0.045$, OR: 2 410.0, 95%CI: 1.018-5.703), being pregnant ($p=0.000$,

OR: 11.077, 95%CI: 4.329-27.938), and being hospitalized ($P=0.006$, OR: 4.995, 95%CI: 1.578 -15.280) were associated with a greater probability of having adverse clinical outcomes.

Table 4. Adverse clinical outcomes in patients with Zika virus infection treated at a primary care hospital in Colombia, 2016.

Variable	n	%
Anemia	47	18.5
Leukopenia	17	6.7
Neutrophilia	11	4.7
Leukocytosis	9	3.6
Neutropenia	8	3.1
Other	5	2.0
Guillain-Barré	2	0.8
Premature rupture of membranes	2	0.8
Abortion	1	0.4
Pneumonia	1	0.4
Thrombocytopenia	0	0.0
No complication	151	59.0
Total	254	100

Source: Own elaboration.

Table 5. Unadjusted analysis of the variables associated with adverse clinical outcomes in patients with Zika virus infection treated at a primary care hospital in Colombia, 2016.

Variable		Clinical alterations % (n)	No clinical changes % (n)	OR Lower	95%CI		p
					Higher		
Sex	Female	39 (68)	61 (106)	5.061	2.373	10.793	0.000
	Male (r)	11 (9)	89 (71)				
Treating service	Emergency (r)	52 (51)	48 (49)	5.272	2.961	9.387	0.000
	Outpatient consultation	17 (26)	83 (129)				
Pregnant women	Yes (r)	81 (42)	19 (10)	20.040	9.187	43.716	0.000
	No	17 (35)	83 (167)				
Gastritis	Yes (r)	80 (8)	20 (2)	10.145	2.101	48.975	0.000
	No	28 (69)	72 (175)				
Conjunctivitis	Yes (r)	18 (17)	82 (79)	0.351	0.190	0.650	0.001
	No	38 (60)	62 (98)				
Retro-ocular pain	Yes (r)	15 (6)	85 (33)	0.369	0.148	0.921	0.027
	No	33 (71)	67 (144)				
Hospitalization	Yes (r)	69 (18)	31 (8)	6.445	2.663	15.600	0.000
	No	26 (59)	74 (169)				

CI: confidence interval; r: reference.

Source: Own elaboration

Discussion

This study identified the main clinical manifestations and sociodemographic characteristics of patients diagnosed with Zikv infection disease in the municipality of La Virginia, Risaralda, in 2016, as well as the characteristics of the treatment provided to them in a primary care hospital. Similar studies carried out in Colombia and Brazil^{4,15,16} have reported a higher frequency of Zikv infection disease in women, but these findings should be contrasted with the percentages of asymptomatic Zikv.

In this regard, in 2016, the Zika virus response epidemiology and laboratory teams of the CDC published a report on the adequate monitoring of people with suspected Zika virus disease and the interpretation of zika

virus antibody test results¹⁷, stating that interpretation of said results may be difficult in women, particularly in pregnant women, due to cross-reactivity with other flaviviruses, which may hinder the proper identification of the infecting virus.¹⁷ Currently, and despite this finding, there is not enough information to explain why Zikv disease is more frequently found in women and why there is a higher clinical manifestation in this population.

In the present study, the average age in both men and women was 30 years, which is similar to what other studies have reported. For example, Vargas *et al.*,¹⁸ in a series of cases of women who gave birth to neonates diagnosed with microcephaly in Pernambuco, Brazil, reported an average age of 25 years (range: 16 to 41 years). Likewise, in a descriptive study carried out in

Rio de Janeiro and that is similar to the research presented here, an average age of 37 years (range: 9 to 60 years) was described,¹⁶ which suggests that Zikv infection is more frequent in people who are in their twenties or thirties. Likewise, based on the age distribution data obtained for the inhabitants of the municipality of La Virginia, it is possible to conclude that people in their twenties or thirties constitute the largest age group in this area, which may explain why the proportion of Zikv infection cases in this age range is higher.¹⁹

Regarding symptoms, Paz-Bailey *et al.*¹⁵ in a study on the persistence of Zikv in body fluids, reported that rash (93.8%), pruritus (80.7%) and fever (78.8%) were the most common symptoms. Likewise, Brasil *et al.*¹⁶ described that rash (97%), pruritus (79%), prostration (73%), headache (66%) and arthralgia (63%), with or without associated edema, were the symptoms most frequently manifested. These data agree with what was found in the present study, since rash, pruritus and arthralgias were the most common symptoms according to the medical records analyzed.

Considering this information, a physician should always suspect Zikv infection in all patients that experience a rash, pruritus, and arthralgias and are living or visited Zika endemic areas. However, if a patient experiences these three symptoms, it does not necessarily mean that he is infected with Zika, since they are also associated with Chikungunya disease; so, in order to avoid confusions, intense joint pain or absence of conjunctivitis can help differentiate the diagnosis.¹⁰

Fever was not observed in most of the patients included in this study (3.9%), a finding that has been previously informed in other studies; for example, one study carried out in Brazil reported that fever, with a maximum duration of one day, was only present in 36% of the study population.¹⁶ However, a high frequency of fever events in the pregnant population has been reported,²⁰ and this may be a topic that future studies should address to determine whether fever in Zikv infected pregnant women is associated with their hormonal characteristics, or if it leads to the development of complications.

In this sense, in 2016, Vargas *et al.*,¹⁸ in a study conducted in pregnant women diagnosed with Zikv, reported that 55.8% of them experienced fever, which highly differed from the occurrence of fever cases in the general population included in the same study (3.9%). Yet, there was no statistically significant association of this symptom with the development of complications.¹⁸ In this study, even pregnant women who were asymptomatic during the viremic episode developed complications, highlighting the importance of monitoring pregnant women and children exposed to the Zika virus.¹⁸

Regarding laboratory results, Brasil *et al.*¹⁶ reported a mean white blood cell count of 4 590 cells/mL (range: 2 240 to 11 570 cells/mL), a mean platelet count of 201 000 x mm³ (102 000 to 463 000 x mm³), and mean hematocrit levels of 41.2% (33.2% to 50.3%), while Paz-Bailey *et al.*¹⁵ reported an average of 5 200 leukocytes/mL (range 2 100 to 40 000 cells /mL), a mean platelet count of 216 000 cells/mm³ (80 000 to 373 000/mm³), and mean hematocrit levels of 42.2% (30.9% to 51.9%).¹⁵ These values are similar to those found in our study, although it should be noted that these results were not associated with the adverse clinical outcomes observed in the patients included in the present study.

Nevertheless, Boyer-Chammard *et al.*²¹ published a case report series where severe thrombocytopenia was associated with Zikv infection in 7 patients, while Dirlíkov *et al.*²² reported that less than 1% of the patients in their study died after developing severe thrombocytopenia. Consequently, it is not clear what role hemogram alterations play in patients infected with Zikv, thus evidencing the lack of studies addressing the association between blood count and clinical alterations during the course of the disease or afterwards (follow-up consultations).

On the other hand, the present study found 2 patients with Guillain-Barré syndrome but, since this figure is not significant, and considering that these patients were referred to a tertiary care hospital once the diagnosis was made, other probable causes of this pathology are unknown. Therefore, it was not possible to establish a causal association between having Guillain-Barré syndrome (GBS) and being infected with Zikv. In this regard, Mata *et al.*²³ described that in 57 patients with GBS and other neurological alterations who reported having an infectious process up to 31 days before the onset of neurological symptoms, 30 (52.63%) were classified as probable cases of Zikv infection, a causal association that has been informed often in several studies around the world, including Colombia.²⁴⁻²⁶

In the present study, 11 patients received NSAIDs and corticosteroids for treating symptoms, yet no association between using these drugs and clinical alterations was observed. In this sense, in a systematic review, Passi *et al.*²⁷ reported that treatment of Zikv infected patients aims to manage and provide care for symptoms that include pain, fever and pruritus, by prescribing rest and large amounts of fluid intake to prevent dehydration. Furthermore, these researchers state that medications such as aspirin, NSAIDs, corticosteroids, or other alike should not be prescribed until dengue or thrombocytopenia diagnoses are ruled out to avoid bleeding or other complications.

Taking antihistamines, opioids, and antibiotics for managing symptoms before the consultation (self-medication) was considered as comedication in this study. However, only opioids could be indicated for pain management and antihistamines for rash and pruritus management, as antibiotics are ineffective against Zikv infection, thus its indication is useless in these cases.²⁷ To the best knowledge of the authors of the present study, this is the first report analyzing comedication and treatment in patients diagnosed with Zikv infection that has not found any association with any clinical outcome.

Some limitations of this study include its design, since it is not possible to determine what reasons led health care professionals to prescribe medications that are not suitable for the management of Zikv infection symptoms, or the motives behind comedication, by only analyzing medical records. Another limitation is the source and characteristics of the information obtained, since these data were extracted from medical records of adult individuals of any age who attended medical consultation at a primary care hospital in a Colombian municipality and most of them were enrolled in the subsidized regime of the Colombian health care system, so the results found here can only be extrapolated to populations with similar characteristics. Information bias, typical of cross-sectional studies, was reduced using variables with unique options and with previous training for the selection of the variables of the clinical records.

Conclusion

The clinical manifestations described here are similar to those reported in other populations. However, fever was not a frequent symptom (apart from pregnant women); further studies on this symptom in different population subgroups, such as the elderly, children, and pregnant women, are required. Furthermore, inappropriate pharmacological management practices that can lead to complications in this population, such as bleeding, were observed in some cases. Thus, educational interventions on the proper prescription of medications for treating this disease aimed at general physicians working in Zika affected areas must be implemented to improve the prognosis of these patients.

Conflicts of interest

None stated by the authors.

Financing

None stated by the authors.

Acknowledgments

This study was partially presented during the Alberto Echeverri Delgado Annual Course of Internal Medicine in the city of Pereira, Colombia, on April 22, 2017, obtaining the award for second best research work. It was also presented at the 32nd International Scientific Congress held from September 19 to 23, 2017, in the city of Asunción, Paraguay, being awarded as the best research work. It was also presented by the main author as his final work to obtain the degree of specialist in epidemiology at Fundación Universitaria del Área Andina.²⁸

References

1. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, semana epidemiológica número 43 de 2015 (25 oct. al 31 oct.). Bogotá D.C.; 2015 [cited 2016 Oct 20]. Available from: <https://bit.ly/32wXp6l>.
2. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, semana epidemiológica número 24 de 2016 (12 jun. al 18 jun). Bogotá D.C.; 2016 [cited 2016 Oct 20]. Available from: <https://bit.ly/2Yan7OE>.
3. Carod-Artal FJ. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: un nuevo virus neurotropo emergente. Rev Neurol. 2016;62(7):317-28. <http://doi.org/c8j2>.
4. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. N Engl J Med. 2016. <http://doi.org/gfj3v9>.
5. Furtado JM, Espósito DL, Klein TM, Teixeira-Pinto T, da Fonseca BA. Uveitis Associated with Zika Virus Infection. N Engl J Med. 2016;375(4):394-6. <http://doi.org/c8j5>.
6. Singh MV, Weber EA, Singh VB, Stirpe NE, Maggirwar SB. Preventive and therapeutic challenges in combating Zika virus infection: are we getting any closer? J Neurovirol. 2017;23(3):347-57. <http://doi.org/c8j7>.
7. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. N Engl J Med. 2016;374(16):1552-63. <http://doi.org/gfkcd7>.
8. Sharma A, Lal SK. Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. Front Microbiol. 2017;8:110. <http://doi.org/c8j9>.
9. Hills SL, Fischer M, Petersen LR. Epidemiology of Zika Virus Infection. J Infect Dis. 2017;216(suppl 10):S868-74. <http://doi.org/gcrwxn>.
10. Rodríguez-Morales AJ, Acevedo WF, Villamil-Gómez WE, Escalera-Antezana JP. Aspectos Clínicos y Epidemiológicos de la Infección por Virus Zika: Implicaciones de la Actual Epidemia en Colombia y América Latina. Hechos Microbiol. 2016;5(2):92-105.
11. Tolosa-Pérez N. Protocolo de vigilancia en salud pública enfermedad por virus Zika. Bogotá D.C: Instituto Nacional de Salud. 2016 [cited 2016 Oct 24]. Available from: <https://bit.ly/2xVyQll>.
12. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín de Prensa No 155 de 2016 (julio 25): Colombia, primer país del continente que cierra epidemia de zika. Bogotá D.C.: MinSalud; 2016 [cited 2019 Jul 19]. Available from: <https://bit.ly/2a1Lfai>.
13. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; octubre 4 de 1993 [cited 2019 Jul 19]. Available from: <https://bit.ly/2nH9STI>.
14. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013 [cited 2019 Jul 19]. Available from: <https://bit.ly/2rJdF3M>.
15. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids - Preliminary Report. N Engl J Med. 2017;379(13):1234-43. <http://doi.org/gfch3n>.
16. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, Wakimoto M, de Sequeira PC, Nobre A, et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(4):e0004636. <http://doi.org/f8jvkz>.
17. Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, Hummel KB, Johnson JA, Rose L, et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(21):543-6. <http://doi.org/c8kq>.
18. Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MA, Albuquerque LC, et al. Characteristics of the first cases of microcephaly possibly related to Zika virus reported in the Metropolitan Region of Recife, Pernambuco State, Brazil. Epidemiol Serv Saude. 2016;25(4):691-700. <http://doi.org/c8kr>.
19. Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Boletín censo general 2005 Perfil La Virginia Risaralda. DANE; 2005 [cited 2018 Aug 6]. Available from: <https://bit.ly/2Y3h2PV>.
20. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Ramírez-Jaramillo V, Gaviria JA, González-Moreno GM, Castrillón-Spitia JD, et al. Diagnosis and outcomes of pregnant women with Zika virus infection in two municipalities of Risaralda, Colombia: Second report of the ZIKERNOL study. Travel Med Infect Dis. 2018;25:20-5. <http://doi.org/gfch7m>.
21. Boyer-Chammard TH, Schepers K, Breurec S, Messiaen T, Destrem AL, Mahevas M, et al. Severe Thrombocytopenia after Zika Virus Infection, Guadeloupe, 2016. Emerg Infect Dis. 2017;23(4):696-8. <http://doi.org/c8ks>.
22. Dirlikov E, Ryff KR, Torres-Aponte J, Thomas DL, Perez-Padilla J, Munoz-Jordan J, et al. Update: Ongoing Zika Virus Transmission - Puerto Rico, November 1, 2015-April 14, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(17):451-5. <http://doi.org/dhgw>.
23. Malta JM, Vargas A, Leite PL, Percio J, Coelho GE, Ferraro AH, et al. Guillain-Barré syndrome and other neurological

- manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Epidemiol Serv Saude.* 2017;26(1):9-18. <http://doi.org/c8kv>.
24. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Porgo TV, et al. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barré Syndrome: Systematic Review. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002203. <http://doi.org/f9t5nj>.
25. Langerak T, Yang H, Baptista M, Doornekamp L, Kerkman T, Codrington J, et al. Zika Virus Infection and Guillain-Barré Syndrome in Three Patients from Suriname. *Front Neurol.* 2016;7:233. <http://doi.org/c8kx>.
26. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1513-23. <http://doi.org/c8kz>.
27. Passi D, Sharma S, Dutta SR, Ahmed M. Zika Virus Diseases - The New Face of an Ancient Enemy as Global Public Health Emergency (2016): Brief Review and Recent Updates. *Int J Prev Med.* 2017;8(1):6. <http://doi.org/f9s6t7>.
28. Catrillón-Spitia JD. Virus zika: clínica y tratamiento, la Virginia 2016 [tesis]. Pereira: Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria del Área Andina; 2017.



Revista de la Facultad de Medicina

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73605>

Recibido: 19/07/2018. Aceptado: 04/11/2018

Experiencia de pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica en el Hospital Universitario San José de Popayán entre 2014 y 2018

Experience of patients who underwent laparoscopic hysterectomy between 2014 and 2018 at the Hospital Universitario San José in Popayán, Colombia

César Rendón-Becerra^{1,2}, Alex Gómez-Bravo², Ronald Hernández-Hernández², Iván García-Amú²

¹ Hospital Universitario San José Empresa Social del Estado - Departamento de Ginecología - Servicio de Cirugía Endoscópica Ginecológica - Popayán - Colombia.

² Universidad del Cauca - Facultad Ciencias de la Salud - Programa de Medicina - Popayán - Colombia.

Correspondencia: César Rendón-Becerra. Servicio de Cirugía Endoscópica Ginecológica, Departamento de Ginecología, Hospital Universitario San José Empresa Social del Estado. Carrera 6 No. 10N-142, oficina: 3111. Teléfono: +57 2 8202832, ext.: 176; celular: +57 3173801989. Popayán. Colombia. Correo electrónico: ceaure123@hotmail.com.

Resumen

Introducción. La histerectomía es un procedimiento común en la práctica ginecológica para el manejo de condiciones benignas y malignas. En la actualidad, se ha demostrado que el abordaje mínimamente invasivo es mejor que la cirugía abierta, ya que presenta menos complicaciones intraoperatorias y posoperatorias.

Objetivo. Describir la experiencia de pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica entre 2014 y 2018 en el Hospital Universitario San José de Popayán Empresa Social del Estado.

Materiales y métodos. Estudio observacional descriptivo de serie de casos que incluyó 36 pacientes intervenidas entre enero de 2014 y abril de 2018. Se evaluaron variables socio-demográficas y clínicas. Para medir el grado de satisfacción posoperatoria y la calidad de vida se realizó una encuesta telefónica.

Resultados. La edad promedio de las entrevistadas fue 45 años, el tiempo quirúrgico promedio fue 124 minutos, la tasa de complicaciones intraoperatorias fue 2.78% (n=1) y la estancia hospitalaria promedio fue 1.3 días. Los principales diagnósticos preoperatorios fueron carcinoma *in situ* (28%) y leiomiomatosis (17%). En cuanto al grado de satisfacción, el 92% refirió mejoría en la calidad de vida y el 64% manifestó tener una recuperación posoperatoria rápida.

Conclusión. Para la población estudiada, la histerectomía laparoscópica fue un procedimiento seguro con una baja tasa de complicaciones y un alto grado de satisfacción posoperatoria.

Palabras clave: Complicaciones intraoperatorias; Complicaciones posoperatorias; Histerectomía; Laparoscopia; Procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos; Satisfacción del paciente (DeCS).

Abstract

Introduction: Hysterectomy is a common procedure used in gynecological practice for the management of benign and malignant conditions. Currently, it has been proved that the minimally invasive surgery approach is better than the open surgery approach, since it implies fewer intraoperative and postoperative complications.

Objective: To describe the experience of women who underwent laparoscopic hysterectomy between 2014 and 2018 at Hospital Universitario San José de Popayan Empresa Social del Estado (San José de Popayán University Hospital - State-owned Healthcare Institution).

Materials and methods: Descriptive observational case series study. The study population consisted of 36 women who underwent laparoscopic hysterectomy between January 2014 and April 2018. The patients' sociodemographic and clinical variables were evaluated and a telephone survey was conducted in order to measure their postoperative level of satisfaction and their quality of life.

Results: Participants' average age was 45 years, average surgical time was 124 minutes, intraoperative complications rate was 2.78% (n=1), and average hospital stay was 1.3 days. Main diagnoses prior to surgery were carcinoma *in situ* (28%) and leiomyomatosis (17%). Regarding their level of satisfaction, 92% reported their quality of life improved after the surgical procedure and 64% stated their postoperative recovery was fast.

Conclusion: Laparoscopic hysterectomy, in the case of the study population, was a safe surgical procedure with a low rate of complications and a high level of postoperative satisfaction.

Keywords: Intraoperative Complications; Postoperative Complications; Hysterectomy; Laparoscopy; Minimally Invasive Surgical Procedures; Patient Satisfaction (MeSH).

Rendón-Becerra C, Gómez-Bravo A, Hernández-Hernández R, García-Amú I. Experiencia de pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica en el Hospital Universitario San José de Popayán entre 2014 y 2018. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):196-201. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73605>.

Introducción

La histerectomía en el manejo de condiciones tanto benignas como malignas es el procedimiento quirúrgico más común en la práctica ginecológica después de la cesárea. Hoy en día, se ha demostrado que el abordaje mínimamente invasivo (vaginal o laparoscópico) es mejor que la cirugía abierta abdominal en ese tipo de procedimientos, ya que presenta menos complicaciones.¹⁻³ Sin embargo, en la práctica clínica común no se siguen las recomendaciones proporcionadas por la literatura médica, y en Colombia la mayoría de las histerectomías se realizan vía abdominal con la técnica tradicional.²

Los métodos quirúrgicos laparoscópicos se usan cada vez más para tratar patologías ginecológicas, ya que se asocian a incisiones más pequeñas, menos dolor posoperatorio, poca reducción de la movilidad, estancias hospitalarias cortas y retorno más pronto a las actividades laborales.¹⁻³

Se estima que en EE. UU. se practican más de 600 000 histerectomías al año, de las cuales el 60% se realizan por vía abdominal, y que un tercio de las mujeres a los 60 años han sido sometidas a este procedimiento.² El 80% de las histerectomías se indican por patología benigna y en la actualidad la tendencia es al uso de técnicas menos invasivas como la vaginal o la laparoscópica para disminuir la morbilidad quirúrgica y acelerar la recuperación de la paciente.^{2,3}

En Colombia se encuentra un vacío en la información sobre el número de histerectomías realizadas y la tasa de incidencia de complicaciones de cada abordaje utilizado. Por tal razón, este tema representa un campo importante de investigación que permite, por un lado, evidenciar posibles ventajas de una técnica sobre la otra y, por el otro, adoptar protocolos en el manejo de pacientes que requieran estos procedimientos y así obtener los mejores resultados perioperatorios y posoperatorios.

En consideración a lo anterior, el presente estudio se propuso describir la experiencia de pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica en el Hospital Universitario San José Empresa Social del Estado (HUSJ) de Popayán entre los años 2014 y 2018.

Materiales y métodos

Estudio observacional descriptivo de tipo serie de casos en el que se incluyeron pacientes con patología ginecológica de manejo quirúrgico sometidas a histerectomía laparoscópica programada y tratadas por el grupo de cirugía endoscópica ginecológica del HUSJ de Popayán entre enero de 2014 y abril de 2018. Se incluyeron todas las pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica por patología benigna o maligna durante el período establecido y se excluyeron aquellas cuyas historias clínicas no tenían mínimo el 90% de los datos de las variables analizadas y a quienes decidieron no responder la encuesta telefónica de satisfacción posoperatoria o no contaban con medio telefónico para el contacto.

Las complicaciones intraoperatorias y posoperatorias se consideraron como variable de resultado, para esto una complicación se definió como cualquier resultado indeseable y/o involuntario de la cirugía que afectara a la paciente.⁴ Las complicaciones intraoperatorias correspondieron a aquellas ocurridas en el transcurso del procedimiento quirúrgico y las posoperatorias, a las

reportadas durante los 30 días siguientes a la intervención quirúrgica.

Técnica quirúrgica

A las pacientes se les realizó histerectomía laparoscópica total, la cual siguió los pasos descritos a continuación:

- Cateterización vesical,
- Colocación de manipulador uterino tipo V-care (el tamaño de la copa utilizado se adaptó según el tamaño del cérvix),
- Colocación de un puerto principal umbilical de 12mm mediante técnica directa óptica y de 3 puertos accesorios de 5mm (2 en fosas iliacas y 1 en flanco izquierdo), previa infiltración con bupivacaína simple en el sitio de colocación. Para este paso la presión intraabdominal debía ser de 12-15 mmHg y en las pacientes en las que se pudo aplicar el protocolo para manejo ambulatorio se realizó bloqueo paracervical,
- Coagulación y corte de ligamento redondo utilizando energía avanzada mediante tecnología LigaSure,
- Disección de la hoja anterior del ligamento ancho,
- Apertura retroperitoneal,
- Disección e identificación de uréter,
- Creación de un flap peritoneal de la vejiga con disección mediante CO₂ hasta identificar fascia vesico-vaginal,
- Esqueletización bilateral de arterias uterinas con coagulación y corte mediante técnica de pinzamiento de seguridad,
- Realización de colpotomía, previa identificación de copa de Koh con energía monopolar 30W,
- Extracción de pieza quirúrgica (útero) vía vaginal,
- Cierre de la cúpula vaginal mediante laparoscopia con sutura barbada 2-0,
- Fijación de ligamentos útero-sacros a la cúpula vaginal (culdoplastia de Mc-Call).

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica del HUSJ de Popayán mediante el Acta No. 04 del 17 de mayo del 2018 y cumplió los principios éticos de investigaciones médica en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki⁵ y en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para investigación en salud.⁶

Procedimiento

Para la selección de las participantes se realizó una búsqueda en las bases de datos de la institución sobre todos los procedimientos quirúrgicos ginecológicos programados. A la información recolectada se le aplicó un filtro para identificar los procedimientos de histerectomía y otro para identificar las histerectomías realizadas vía laparoscópica. Las historias clínicas se seleccionaron según los criterios de inclusión y la información se recolectó por medio de un instrumento semiestructurado diseñado por los investigadores y revisado por expertos.

Ya con la muestra establecida, se procedió a hacer una entrevista telefónica, previa capacitación a los investigadores para evitar sesgo en la obtención de la información, mediante un cuestionario semiestructurado compuesto

por preguntas relacionadas con el grado de satisfacción de las pacientes después de haber sido sometidas a una histerectomía laparoscópica.

VARIABLES

Para el análisis se tuvieron en cuenta variables socio-demográficas, así como antecedentes ginecológicos y obstétricos. Dentro de los datos quirúrgicos se obtuvieron: indicación quirúrgica; tipo y duración de la cirugía; hallazgos operatorios (síndrome adherencial); necesidad de conversión a laparotomía; días de estancia hospitalaria; complicaciones mayores (reintervención, lesión vesical, lesión ureteral, lesión de colon, lesión vascular, infección urinaria, hemorragia); complicaciones menores (infección de sitio operatorio, hematoma, hernia y dehiscencia de cúpula vaginal),^{7,8} y diagnóstico posoperatorio de patología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de las variables cuantitativas se usó distribución de frecuencias (porcentajes y proporciones) y para las variables cualitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, ambas mediante el programa estadístico Stata versión 14.

RESULTADOS

Entre enero de 2014 y abril de 2018, en el HUSJ de Popayán se realizaron 138 histerectomías, de las cuales 38 fueron por vía laparoscópica. De estas, 36 cumplieron con los criterios de inclusión para el presente estudio y 2 fueron excluidas por no tener mínimo el 90% de las variables requeridas para la investigación. En el grupo estudiado, la paciente más joven tenía 28 años y la más longeva, 65; 52.78% de las participantes habían tenido al menos 2 gestaciones, 80.56% no habían sido sometidas a cesárea, 86.11% no habían presentado abortos y ninguna había tenido embarazos ectópicos. En cuanto a la menopausia, 8 (22.22%) pacientes no la habían presentado, 6 (16.67%) ya lo habían hecho y en las 124 (61.11%) restantes no se reportó información al respecto. El 83.33% de las pacientes procedían del área urbana y el 16.67% del área rural; asimismo, 61.11% pertenecían al régimen contributivo de seguridad social y 38.89%, al régimen subsidiado.

Las variables sociodemográficas se presentan en la Tabla 1; además, en la Tabla 2 se muestran los diagnósticos preoperatorios observados en el grupo de estudio.

Tabla 1. Variables sociodemográficas.

Variable	Promedio	Desviación estándar
Edad	45.11	7.96
Peso	64.36	10.64
Talla	155.69	6.41
Gestaciones	2	1.18
Partos	2	1.2

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Indicaciones quirúrgicas.

Indicación	Frecuencia	%
Carcinoma <i>in situ</i>	10	27.78
Leiomioma	6	16.66
Hemorragia uterina anormal	5	13.89
Endometriosis	5	13.89
Hiperplasia endometrial	4	11.11
Tumor benigno	4	11.11
Tumor maligno de exocervix	2	5.56

Fuente: Elaboración propia.

El 72.22% de las intervenciones quirúrgicas se realizaron de manera ambulatoria y el 27.28%, de manera hospitalaria. La media de duración de los procedimientos fue de 124.55 minutos (desviación estándar ± 40.72).

En las pacientes analizadas se presentó una única complicación que correspondió a una lesión ureteral, la cual fue manejada por el equipo de urología. Ninguna de las pacientes requirió de conversión a laparotomía y en 11 de ellas se realizó hallazgo intraoperatorio de síndrome adherencial leve a severo.

La media de estancia hospitalaria fue de 1.33 días (desviación estándar ± 0.53) y 2 pacientes reingresaron a la institución con dolor pélvico. Los diagnósticos obtenidos mediante histopatología se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Diagnósticos posoperatorios por patología.

Diagnóstico	Frecuencia	%
Leiomioma	11	30.56
Carcinoma <i>in situ</i>	7	19.43
Sin lesiones	5	13.89
Tumor benigno	4	11.11
Adenomiosis	4	11.11
Cáncer de cérvix	2	5.56
Endometriosis	2	5.56
Endometrioma	1	2.78

Fuente: Elaboración propia.

Teniendo en cuenta la correlación entre las indicaciones quirúrgicas y los resultados de los estudios de patología, de las pacientes cuyo diagnóstico preoperatorio fue hiperplasia endometrial, 3 reportes informaron adenomiosis y el otro no informó alteración alguna. De las pacientes con indicación quirúrgica de carcinoma *in situ* (CIS), 7 reportes se correlacionaron con el diagnóstico prequirúrgico y lo confirmaron, 1 no informó alteraciones, 1 reportó adenomiosis y 1 reportó leiomioma. En pacientes cuyo diagnóstico preoperatorio fue hemorragia uterina anormal, 2 reportes no informaron alteraciones y 3 informaron leiomioma. En aquellas pacientes con diagnóstico preoperatorio de tumor maligno de exocervix, los 2 reportes informaron cáncer de cérvix. Por último, los reportes de patología se correlacionaron con el diagnóstico preoperatorio en quienes se había indicado tumor benigno y habían sido intervenidas por leiomioma.

La Tabla 4 muestra la percepción de las entrevistadas respecto al impacto percibido luego de la intervención

en el mejoramiento de la calidad de vida y la presencia de síntomas.

Tabla 4. Valoración posoperatoria del impacto en la salud de las pacientes.

Aspecto		Frecuencia	%
Calidad de vida	Mejor	33	91.66
	Igual	2	5.56
	Peor	1	2.78
Calidad de vida sexual	Mejor	17	47.22
	Igual	19	52.78
	Peor	0	0
Molestias pélvicas	Mejor	32	88.89
	Igual	3	8.33
	Peor	1	2.78

Fuente: Elaboración propia.

El análisis de las entrevistas permitió establecer que en el posoperatorio 26 pacientes tuvieron mejoría de los síntomas urinarios y 27, mejora de los síntomas anorrectales; solo 1 paciente manifestó empeoramiento de ambos síntomas luego de la intervención, y el resto no percibió ningún cambio en la presencia de estos antes o después de la cirugía. Por otro lado, el 63.89% de las pacientes manifestaron una recuperación rápida y poco dolorosa, y ante la pregunta respecto a si volverían a operarse, el 91.66% manifestó que sí lo haría.

Discusión

La histerectomía por vía laparoscópica es un procedimiento de elección que se prefiere sobre la cirugía abdominal debido a las ventajas que ofrece, principalmente en el periodo posoperatorio, y a que disminuye las complicaciones tromboembólicas asociadas al método tradicional.¹⁻³

El servicio de cirugía mínimamente invasiva del HUSJ de Popayán fue creado recientemente e inició con el servicio de ginecología oncológica, por lo que el diagnóstico preoperatorio más frecuente fue el de CIS, aunque en la literatura la leiomiomatosis suele ser el diagnóstico quirúrgico más frecuente en ginecología.⁹⁻¹¹

Cuando se compara el tiempo operatorio (124.55 minutos) y el número de pacientes analizados en el presente trabajo ($n=36$), estos datos difieren de otros estudios y otras series de casos, por ejemplo, en la investigación de Lonky *et al.*¹² los tiempos quirúrgicos promedio y el número de pacientes fueron 149.4 minutos y 706 pacientes, respectivamente, mientras que en la de Uccella *et al.*¹³ fueron 160 minutos y 24 pacientes, respectivamente. No obstante, debe aclararse que el grupo de trabajo responsable de realizar este estudio se estableció hace solo dos años, período en el que se entrenó al personal asistencial en dichas técnicas quirúrgicas y en la adecuación del entorno quirúrgico y hospitalario a la seguridad de las pacientes.

El servicio de cirugía mínimamente invasiva del HUSJ de Popayán es en la actualidad un centro de referencia en el departamento, pues aporta al desarrollo tecnológico y ofrece técnicas quirúrgicas modernas a pacientes que provienen de regiones geográficas remotas y que

se dedican a la agricultura, lo que les permite reincorporarse rápidamente a sus actividades diarias.^{2,9,11}

Una de las ventajas más destacadas del abordaje laparoscópico es la baja tasa de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias encontrada en el presente estudio, la cual es similar a las tasas reportadas por De Los Ríos *et al.*,⁹ Lonky *et al.*,¹² Uccella *et al.*¹³ y Barreas-González *et al.*¹⁴ (<6%). Cabe anotar que, incluso en los casos menos favorecidos, las complicaciones con esta técnica no superan el 10%.¹¹⁻¹⁵

Al igual que en el estudio de Hodges *et al.*,¹⁶ una de las complicaciones más frecuentes encontradas en el presente estudio fue la lesión ureteral. Aunque esta complicación se ha presentado con mayor prevalencia cuando la intervención se hace por vía laparoscópica, en comparación a la vía abdominal,^{17,18} Nieboer *et al.*¹⁹ no encuentran una diferencia significativa en su incidencia que se relacione con la vía de abordaje. De igual forma, cuando se presenta, se relaciona con un mayor dolor posoperatorio y un consecuente decremento en la calidad de vida.¹⁸ Los datos obtenidos concuerdan con los mostrados en estudios similares en donde la tasa de lesión ureteral es <3%,^{9,10,14} no obstante, algunos autores manifiestan que su incidencia tiende a ser subestimada, ya que hasta el 66% de estas lesiones no se reconocen durante el procedimiento,²⁰ sino que se manifiestan tardíamente en el posoperatorio, lo cual impide que sean clasificadas apropiadamente como una complicación del acto quirúrgico.

La tasa de conversión a laparotomía se asocia principalmente al síndrome adherencial severo⁹ que impide la realización del procedimiento de manera laparoscópica, pero también se relaciona con complicaciones intraoperatorias que requieren un abordaje más amplio para ser corregidas. Aunque en la población estudiada no hubo ninguna conversión a laparotomía, en general los datos obtenidos por otros autores han mostrado que esta acción se realiza en menos del 5% de las histerectomías laparoscópicas.^{9,11,13,14}

Pocos estudios muestran la correlación entre los diagnósticos preoperatorios y los reportes de patología de las intervenciones realizadas. En el presente estudio, por ejemplo, aunque el diagnóstico preoperatorio más frecuente fue el CIS, el diagnóstico posoperatorio más reportado fue la leiomiomatosis, lo que coincide con lo descrito por Argüello-Argüello *et al.*¹¹

El auge del abordaje laparoscópico en procedimientos como la histerectomía se debe, principalmente, a la corta estancia hospitalaria que requieren las pacientes en su recuperación, pues la mayoría de intervenciones son de tipo ambulatorio y permiten tener, en general, estancias hospitalarias menores a 36 horas.^{9,11,13}

Los estudios enfocados en medir el grado de satisfacción y la calidad de vida después de una histerectomía son limitados. Sin embargo, los hallazgos del presente estudio concuerdan con los de De Los Ríos *et al.*⁹ y de Lapasse *et al.*²¹ en cuanto a calidad de vida, pues se encontró que el 91.66% de las pacientes refirieron mejoría considerable.

Las alteraciones urinarias como incontinencia, urgencia y esfuerzo, y las anorrectales como estreñimiento, evacuación incompleta e incontinencia comprenden un grupo importante de síntomas que aparecen luego de las histerectomías debido al compromiso del componente autonómico de los nervios pélvicos. En el presente

estudio se encontró que el 72.2% y el 75% de las pacientes presentaron mejoría de los síntomas urinarios y anorrectales, respectivamente, y que solo 1 paciente manifestó empeoramiento de los mismos después del procedimiento, lo que es menor a lo reportado en la literatura.²² Según el tiempo de recuperación y el retorno a las actividades laborales, se encontró que el 63.9% de las pacientes tuvo una recuperación rápida y poco dolorosa en el primer mes, cifras que coinciden con lo descrito por Payá *et al.*²³

Debido a que la histerectomía es una de las cirugías más frecuentes en mujeres en edad fértil,³ es importante investigar sobre la afectación que puede causar este procedimiento en la vida sexual de las pacientes. Al respecto, Kürek-Eken *et al.*²⁴ encontraron una mejoría en la calidad de la vida sexual de las pacientes luego de la intervención; sin embargo, los resultados de Polat *et al.*²⁵ difieren, al mostrar que este procedimiento laparoscópico no interviene este aspecto, lo cual coincide con lo reportado por Brucker *et al.*,²⁶ quienes encontraron que el 65.5% de las pacientes de su estudio manifestaron no tener ningún cambio después de la intervención y que solo el 16.4% logró una mejoría. Los resultados del presente estudio son similares, pues se encontró que un importante porcentaje de pacientes (52.78%) no presentó cambios en la calidad de su vida sexual, aunque, de igual manera, es significativa la proporción (47.22%) de pacientes que tuvo una mejoría posterior al procedimiento.

Por otro lado, las molestias pélvicas posoperatorias constituyen un aspecto fundamental en la valoración de la satisfacción de las pacientes. En el presente estudio, al igual que en el de Berner *et al.*,²⁷ un gran porcentaje de las participantes mostró una considerable mejoría, lo que se relaciona con el hecho de que la mayoría de las pacientes manifestaron que volverían a operarse o recomendarían realizar este procedimiento quirúrgico. Estos datos son congruentes con lo observado en otros estudios^{2,28} y posicionan a esta intervención como bien tolerada y de gran aceptación.

A pesar de que el presente estudio tuvo como limitación un tamaño reducido de la muestra, permite, además de conocer la epidemiología local sobre este tipo de procedimientos, sentar las bases para futuras investigaciones comparativas que permitan establecer ventajas y desventajas entre las diferentes vías quirúrgicas de abordaje de la histerectomía.

Conclusión

Para la población estudiada, la histerectomía laparoscópica fue un procedimiento seguro con baja tasa de complicaciones, corta estancia hospitalaria, alto porcentaje de recuperación rápida y alta tasa de satisfacción, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura mundial.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos:

Al grupo de Cirugía Endoscópica Ginecológica del HUSJ de Popayán por el apoyo para el estudio y por la motivación para aprender sobre nuevas tendencias quirúrgicas que permitan mejorar los pronósticos de las pacientes.

Referencias

- Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No 701 : Choosing the Route of Hysterectomy for Benign Disease. Obst Gynecol. 2017; 129(6), pp.e155-e159.
- Solà V, Ricci P, Pardo J, Guilloff F. Histerectomía: una mirada desde el suelo pélvico. Rev Chil Obstet Ginecol. 2006;71(715):364-72. <http://doi.org/dhmhzq>.
- Calle G, De los Ríos JF, Castañeda JD, Serna E, Vásquez RA, Arango AM, *et al.* Histerectomía laparoscópica total : manejo ambulatorio. Experiencia Clínica del Prado, Medellín, Colombia. Rev. Chil. Obstet Ginecol. 2011;76(6):395-9. <http://doi.org/fzq75h>.
- Cunningham SC, Kavic SM. What is a surgical complication? World J Surg. 2009;33(5):1099-100. <http://doi.org/b97kvq>.
- World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013 [cited 2019 Jul 19]. Available from: <https://bit.ly/2r2W2cs>.
- Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.: octubre 4 de 1993 [cited 2019 Jul 19]. Available from: <https://bit.ly/2nH9STI>.
- Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: Evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. BJOG. 2009;116(4):492-500. <http://doi.org/cv7mg3>.
- Erekson EA, Yip SO, Ciarleglio MM, Fried TR. Postoperative complications after gynecologic surgery. Obstet Gynecol. 2011;118(4):785-93. <http://doi.org/dg7635>.
- De Los Ríos JF, Castañeda JD, Calle GA, Serna E, Vásquez RA, Arango AM, *et al.* Histerectomía laparoscópica total en la unidad de endoscopia ginecológica de la Clínica del Prado, Medellín (Colombia) 2002 - 2008. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2009;60(4):320-7.
- Herraiz JL, Llueca JA, Colecha M, Catalá C, Oliva C, Serra A, *et al.* Histerectomía total laparoscópica: Estudio descriptivo de la experiencia en el Hospital Universitario General de Castellón. Progresos Obstet Ginecol. 2015;58(10):441-5. <http://doi.org/f3g9kt>.
- Argüello-Argüello R, Hoyos-Usta EA, Argüello-Argüello R, Wilfredo Perdomo-Tejada P. Histerectomía total por laparoscopia en 202 pacientes. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2003;54(4):258-64.
- Lonky NM, Mohan Y, Chiu VY, Park J, Kivnick S, Hong C, *et al.* Hysterectiony for benign conditions: Complications relative to surgical approach and other variables that lead to post-operative readmission within 90 days of surgery. Womens Health (Lond). 2017;13(2):17-26. <http://doi.org/c8nf>.
- Uccella S, Casarin J, Marconi N, Cromi A, Morosi C, Gisone B, *et al.* Laparoscopic Versus Open Hysterectomy for Benign Disease in Women with Giant Uteri (≥ 1500 g): Feasibility and Outcomes. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(6):922-7. <http://doi.org/c8ng>.
- Barreras-González JE, Díaz-Ortega I, López-Milhet AB, Pereira-Fraga JG, Castillo-Sánchez Y, Sánchez-Hernández EC. Histerectomía laparoscópica en 1599 pacientes. Rev Cuba Cir. 2015;54(3):222-34.

15. Sardiñas-Ponce R, Fernández-Santiesteban L. Histerectomía laparoscópica, experiencia de 12 años. *Rev Cuba Cir.* 2014;53(3):281-8.
16. Hodges KR, Davis BR, Swaim LS. Prevention and management of hysterectomy complications. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57(1):43-57. <http://doi.org/f5729h>.
17. Garry R, Fountain J, Brown J, Manca A, Mason S, Sculpher M, et al. Evaluate hysterectomy trial: A multicentre randomised trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy. *Health Technol Assess.* 2004;8(26):1-154. <http://doi.org/dhrc>.
18. Gilmour DT, Das S, Flowerdew G. Rates of Urinary Tract Injury From Gynecologic Surgery and the Role of intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1366-72. <http://doi.org/dnrdrf>.
19. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD003677. <http://doi.org/cxfsxj>.
20. Ramdhani RC, Loukas M, Tubbs RS. Anatomical complications of hysterectomy: A review. *Clin Anat.* 2017;30(7):946-52. <http://doi.org/gcczsg>.
21. de Lapasse C, Rabischong B, Bolandard F, Canis M, Botchorishvili R, Jardon K, et al. Total Laparoscopic Hysterectomy and Early Discharge: Satisfaction and Feasibility Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(1):20-5. <http://doi.org/bnx7qd>.
22. Laterza RM, Salvatore S, Ghezzi F, Serati M, Umek W, Koelbl H. Urinary and anal dysfunction after laparoscopic versus laparotomic radical hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:11-6. <http://doi.org/f7z4b2>.
23. Payá V, Diago VJ, Abad A, Costa S, Coloma F, Martín-Vallejo J, et al. Histerectomía laparoscópica frente a histerectomía abdominal : estudio clínico comparativo. *Clin Investig Gynecol Obstet.* 2002;29(8):284-290. <http://doi.org/f2kkmv>.
24. Kürek-Eken M, İlhan G, Temizkan O, Çelik EE, Herkiloğlu D, Karateke A. The impact of abdominal and laparoscopic hysterectomies on women's sexuality and psychological condition. *Turkish J Soc Obstet Gynecol.* 2016;13(4):196-202. <http://doi.org/gbw8z8>.
25. Polat M, Kahramanoglu I, Senol T, Senturk B, Ozkaya E, Karateke A. Comparison of the Effect of Laparoscopic and Abdominal Hysterectomy on Lower Urinary Tract Function, Vaginal Length, and Dyspareunia: A Randomized Clinical Trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2016;26(2):116-21. <http://doi.org/f78skx>.
26. Brucker SY, Taran FA, Bogdanyova S, Ebersoll S, Wallwiener CW, Schönfisch B, et al. Patient-reported quality-of-life and sexual-function outcomes after laparoscopic supracervical hysterectomy (LSH) versus total laparoscopic hysterectomy (TLH): a prospective, questionnaire-based follow-up study in 915 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(6):1141-9. <http://doi.org/f6psw4>.
27. Berner E, Qvigstad E, Myrvold AK, Lieng M. Pain reduction after total laparoscopic hysterectomy and laparoscopic supracervical hysterectomy among women with dysmenorrhoea: A randomised controlled trial. *BJOG.* 2015;122(8):1102-11. <http://doi.org/c8nk>.
28. Thiel J, Gamelin A. Outpatient Total Laparoscopic Hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10(4):481-3. <http://doi.org/cbx3zc>.

Caracterización de la población gestante adolescente atendida en el Hospital Militar Central de Bogotá D.C., Colombia. 2012-2015

Characterization of pregnant adolescents treated between 2012 and 2015 at Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia

Johana Alexandra Fory^{1,2}, Mario Javier Olivera³

¹ Universidad Militar Nueva Granada - Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Departamento de Ginecología y Obstetricia - Bogotá D.C. - Colombia.

² Hospital Militar Central - Servicio de Ginecología y Obstetricia - Bogotá D.C. - Colombia.

³ Instituto Nacional de Salud - Grupo de Parasitología - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Johana Alexandra Fory Hernández. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Militar Central.

Transversal 3 No. 49-00, oficina: 402. Teléfono: +57 1 3486868, ext.: 1450. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: johafory@gmail.com.

Resumen

Introducción. A pesar de que en Colombia hay una alta prevalencia de embarazos en adolescentes, aún no se han establecido los resultados obstétricos y perinatales adversos en esta población.

Objetivo. Caracterizar los desenlaces obstétricos y perinatales de las gestantes adolescentes atendidas en el Hospital Militar Central de Bogotá D.C., Colombia.

Materiales y métodos. Estudio observacional, retrospectivo y transversal realizado mediante la revisión de las historias clínicas de 147 gestantes adolescentes atendidas entre mayo de 2012 y diciembre de 2015 en el Hospital Militar Central de Bogotá D.C.

Resultados. El promedio de edad fue 17 ± 1.5 años; 59.8% eran estudiantes (secundaria y educación superior) y 64.6%, solteras. En cuanto a los controles prenatales, 127 (86.4%) los iniciaron tarde y 108 (73.5%) tuvieron menos de 4. La frecuencia general de complicaciones obstétricas fue 27.9%, entre las que se destacan los trastornos hipertensivos del embarazo (10.2%) y la amenaza de parto pretérmino (8.2%); no se presentaron muertes maternas. Por su parte, las patologías neonatales más comunes fueron ictericia neonatal (4.8%) y síndrome de dificultad respiratoria (3.4%).

Conclusiones. Las complicaciones se presentaron con mayor frecuencia en las adolescentes que iniciaron los controles prenatales de forma tardía, por lo que se deben implementar estrategias para garantizar el inicio temprano de estos controles y la adherencia a los mismos. Además, es necesario evaluar el impacto de los programas de planificación familiar en esta población.

Palabras clave: Adolescent; Embarazo en adolescencia; Parto pretérmino; Hipertensión; Colombia (DeCS).

Abstract

Introduction: Although adolescent pregnancy prevalence in Colombia is high, adverse obstetric and perinatal adverse outcomes in this population have not yet been established in the country.

Objective: To characterize the obstetric and perinatal outcomes of pregnant adolescents treated at Hospital Militar Central, located in Bogotá D.C., Colombia.

Materials and methods: Retrospective cross-sectional observational study. The medical records of 147 pregnant adolescents treated at Hospital Militar Central between May 2012 and December 2015 were reviewed.

Results: Adolescents' average age was 17 ± 1.5 years, 59.8% of them were students (high school and higher education), and 64.6% were single. Regarding prenatal care, 127 (86.4%) had started getting prenatal check-ups late and 108 (73.5%) had poor prenatal care (less than 4 prenatal check-ups). Obstetric complications general frequency was 27.9%, being the most frequent hypertensive disorders of pregnancy (10.2%) and preterm birth (8.2%). There were no maternal death cases. On the other hand, the most frequent perinatal morbidities were jaundice (4.8%) and respiratory distress syndrome (3.4%).

Conclusions: Pregnancy-related complications were more frequent in adolescents who started prenatal check-ups late, so strategies aimed at ensuring that adolescents have access to early prenatal care and at improving their adherence rates to prenatal check-ups must be implemented. In addition, the impact that family planning programs have on this population must also be evaluated.

Keywords: Adolescent; Pregnancy in Adolescence; Preterm Labor; Hypertension; Colombia (MeSH).

Fory JA, Olivera MJ. Caracterización de la población gestante adolescente atendida en el Hospital Militar Central de Bogotá D.C., Colombia. 2012-2015. Rev. Fac. Med. 2019;68(2):202-6. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.70818>

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹ en promedio 2.5 millones de adolescentes menores de 16 años y 16 millones entre 15 y 19 años dan a luz por año; es decir, esta población es la responsable del 11% de los nacimientos anuales a nivel mundial. Las complicaciones durante el embarazo y el parto son la segunda causa de mortalidad a nivel mundial en este grupo poblacional. Al respecto, la OMS reporta que a diario fallecen 830 mujeres de todas las edades por estas complicaciones y que el 95% de las muertes ocurren en países en vía de desarrollo.^{1,2}

A pesar de que las tasas de fecundidad en los adolescentes han disminuido desde 1990, este avance se ha ralentizado en los últimos años, sobre todo en Latinoamérica donde casi la mitad de la población femenina ha tenido por lo menos un parto antes de los 20 años.^{3,4}

En Colombia, a pesar de tener mayor disponibilidad de métodos anticonceptivos, alta cobertura por parte del sistema de salud y acceso a la educación, la prevalencia del embarazo en adolescentes es alta, tal como sucede en otros países suramericanos: 49.4 casos por cada 1 000 mujeres entre los 15 y los 19 años, un poco mayor a la chilena (46.5) y menor que la argentina (63) y brasileña (62.6).⁵

Los trastornos hipertensivos, las infecciones, el aborto inseguro, el parto pretérmino, el bajo peso al nacer,^{3,6,7} la muerte perinatal⁷⁻⁹ y la muerte materna^{2,6} son los eventos adversos más destacados durante el embarazo en adolescentes. Sin embargo, en diferentes estudios la asociación entre embarazo adolescente y resultados obstétricos y perinatales adversos ha sido variable.^{6,10,11}

Algunas investigaciones han concluido que estos eventos adversos se deben a la edad, e incluso a la inmadurez biológica que puede predisponer a las madres muy jóvenes a infecciones subclínicas; a un incremento en la producción de prostaglandinas, con el consecuente aumento en la incidencia de partos pretérmino, y a la restricción en el crecimiento fetal.^{12,13} No obstante, en otros estudios se afirma que los resultados negativos son causados principalmente por factores sociales, económicos y de comportamiento.^{10,11} Al respecto, en 1987, Furstenberg *et al.*,¹⁴ en un estudio realizado en 300 afroamericanas de Baltimore (EE. UU.), evidenciaron desventajas sociales y económicas relacionadas con la maternidad en la adolescencia: una cuarta parte de las mujeres seguían siendo pobres y dependientes del programa integral de atención médica para madres adolescentes en el seguimiento a largo plazo, además las 300 participantes presentaron más probabilidades de experimentar problemas en la vida adulta y pocas posibilidades de incorporarse a las actividades académicas.

Por su parte, Ruiz-Linares *et al.*¹³ encontraron pobres resultados en los indicadores de salud materno-infantil, bajo peso al nacer y pobre uso de los servicios de control prenatal y de atención de parto en Colombia.

Dado el panorama, la presente investigación tuvo como objetivo caracterizar los desenlaces obstétricos y perinatales de las gestantes adolescentes atendidas en el Hospital Militar Central entre 2012 y 2015.

Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo de corte transversal realizado mediante la revisión de las historias clínicas de gestantes adolescentes atendidas en el Hospital Militar

Central entre mayo de 2012 y diciembre de 2015. Esta es una institución que atiende personal vinculado a las fuerzas militares de Colombia y a sus familiares beneficiarios.

Aspectos éticos

El presente estudio siguió los principios éticos de investigación en humanos estipulados en la Declaración de Helsinki¹⁵ y se consideró sin riesgo, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia,¹⁶ la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, ya que solo se recolectó información de las bases de datos del hospital y las historias clínicas de las pacientes. Asimismo, fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Militar Central mediante acta No. 5 del 4 de marzo de 2016.

Pacientes y procedimientos

Se incluyeron las historias clínicas de las gestantes de 19 años o menos atendidas en el Hospital Militar Central y registradas en la base de datos del servicio Maternofetal entre mayo de 2012 y diciembre de 2015 ($n=154$). Se excluyeron los casos con desenlaces perinatales atendidos en otras instituciones ($n=7$), obteniéndose una muestra final de 147 pacientes.

Las historias clínicas contenían información sobre edad, estado civil, ocupación, nivel educativo, edad de la pareja, método de planificación, número de gestaciones, fecha de última menstruación, complicaciones del embarazo, vía del parto, datos sobre el producto de la gestación y patologías del recién nacido.

Análisis estadísticos

El análisis descriptivo se realizó según la naturaleza de las variables: las continuas se expresaron como medias y medianas con desviación estándar, mientras que las categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes. Además, para las variables continuas se empleó una medida de tendencia central y su respectiva medida de resumen. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa Stata®, versión 11.0.

Resultados

Se identificaron 154 historias clínicas de gestantes adolescentes en el periodo de estudio. De estas, 7 tuvieron atención de parto en otras instituciones, por lo que finalmente se analizaron los registros de 147 adolescentes. El promedio de edad fue de 17 ± 1.5 años, el 38.8% se ocupaban en las actividades del hogar y el 59.8% eran estudiantes (Tabla 1).

La mediana de la edad gestacional fue de 18.9 semanas (rango de 6.0 a 38.5 semanas) al inicio de los controles prenatales y de 38.8 semanas (rango de 32.4 a 41.5 semanas) al momento del parto; por su parte, la mediana del número de controles prenatales fue de 4 (rango de 0 a 10 controles), los cuales se iniciaron tardíamente en 127 pacientes y fueron pobres en 108. El promedio de edad de la pareja sentimental fue 21.3 ± 5.3 años.

En relación con los antecedentes obstétricos, 15 (10.2%) de las adolescentes tenían más de una gestación, a 5 (3.40%) se les había practicado cesárea con anterioridad, 8 (5.4%) habían tenido abortos y solo 28 (19.0%) planificaban.

Tabla 1. Características sociodemográficas de las gestantes adolescentes atendidas en el Hospital Militar Central de Bogotá. 2012-2015.

	Variables	n	%
Estado civil	Soltera	95	64.6
	Casada	42	28.6
	Unión libre	10	6.8
Nivel educativo	Primaria completa	42	28.6
	Secundaria incompleta	9	6.1
	Secundaria en curso	82	55.8
	Secundaria completa	8	5.4
	Técnico en curso	1	0.7
Ocupación	Universitario en curso	5	3.4
	Ama de casa	57	38.8
	Estudiante	88	59.8
	Estilista	2	1.4

Fuente: Elaboración propia.

Respecto a los métodos de planificación, se encontró que, antes de quedar embarazadas, 119 (80.9%) participantes no utilizaban ninguno; 8 (5.4%) usaban métodos de barrera; 7 (4.8%), anticonceptivos orales; 10 (6.9%), anticonceptivo inyectable mensual; 2 (1.3%), anticonceptivo inyectable trimestral, y 1 (0.7%), implante subdérmico. Por otra parte, después del parto se reportaron los siguientes métodos de planificación: 62 (42.1%) mujeres utilizaban implante subdérmico; 16 (11%), anticonceptivo inyectable trimestral; 2 (1.4%), dispositivo intrauterino, y 1 (0.6%), ligadura de trompas.

En 66 (44.9%) pacientes no se obtuvo información sobre el método de anticoncepción usado luego de dar a luz.

En el análisis de las historias clínicas se observó una frecuencia general de 41 (27.9%) complicaciones obstétricas, siendo los trastornos hipertensivos del embarazo los más frecuentes (10.2%), seguidos de amenaza de parto pretérmino (8.2%); no se presentaron muertes maternas (Tabla 2). Asimismo, se halló que 18 (12.2%) gestantes presentaron alguna complicación perinatal, siendo las más frecuentes la ictericia neonatal (4.8%) y el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (3.4%) (Tabla 2).

Tabla 2. Complicaciones obstétricas y perinatales del embarazo en gestantes adolescentes atendidas en el Hospital Militar Central. 2012-2015.

	Complicaciones	n	%
Complicaciones del embarazo	Hipertensión	15	10.2
	Amenaza de parto pretérmino	12	8.2
	Infección urinaria	4	2.7
	Sepsis	3	2.0
	Ruptura prematura de membranas	3	2.0
	Mastitis	2	1.4
	Aborto	1	0.7
	Corioamnionitis	1	0.7
	Total de complicaciones	41	27.9
Complicaciones perinatales	Ninguna complicación	106	72.1
	Ictericia	7	4.8
	Síndrome de dificultad respiratoria	5	3.4
	Óbito fetal	2	1.4
	Feto grande	2	1.4
	Cefalohematoma	1	0.7
	Restricción de crecimiento intrauterino	1	0.7
	Total de complicaciones	18	12.2
	Ninguna complicación	129	87.8

Fuente: Elaboración propia.

Con respecto a la vía del parto, se observó que la mayoría de las adolescentes tuvieron parto vaginal

(95.9%); sin embargo, 35 requirieron instrumentación del parto y en 5 fue necesario realizar una cesárea.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que el embarazo en adolescentes está asociado a complicaciones obstétricas, dadas principalmente por trastornos hipertensivos del embarazo y amenaza de parto pretérmino. Además, la ictericia y el síndrome de dificultad respiratoria fueron las patologías neonatales más frecuentes. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado en la literatura consultada.^{8,17-20}

Amaya *et al.*,¹² también en Bogotá, reportaron que 1 de cada 3 mujeres no asistió a ningún control prenatal y que su primer contacto con el servicio de salud ocurrió en el momento del parto, lo que coincide con otros estudios²¹⁻²³ en los que se evidenció que el pobre control prenatal contribuye a desenlaces obstétricos y fetales adversos, entre ellos mayor riesgo de prematuridad, bajo peso y talla al nacer y desarrollo de enfermedad de membrana hialina en adolescentes menores de 15 años. De igual forma, en el presente estudio se encontró que las complicaciones obstétricas y perinatales entre las gestantes adolescentes se presentaron predominantemente en las madres que tuvieron pocos controles y que los iniciaron de forma tardía.

El embarazo en adolescentes no tiene alto riesgo de complicaciones si el control prenatal se inicia a tiempo y se lleva a cabo de forma adecuada, por lo tanto es importante fortalecer los programas de prevención y promoción, ya que no hay una solución rápida para los problemas asociados con la maternidad en esta población.²⁴

Aunque el porcentaje de partos por vía vaginal fue mayor al de la cesárea, también fue interesante el alto número de partos instrumentados y el hecho de que no se presentaron casos de muertes maternas ni neonatales, lo que coincide con la literatura consultada;^{12,17-19} sin embargo, en general, los hallazgos no pueden extrapolarse a la población colombiana debido a la naturaleza retrospectiva de los datos y al posible sesgo durante su recolección, ya que fueron obtenidos de la revisión de las historias clínicas.

Conclusiones

Las complicaciones se presentaron con mayor frecuencia en aquellas adolescentes que iniciaron de forma tardía los controles prenatales, por lo que se deben implementar estrategias que garanticen el inicio temprano de estos controles y una buena adherencia a los mismos. De igual forma, es necesario evaluar el impacto de los programas de planificación familiar que actualmente se están llevando a cabo en esta población.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Al Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Militar Central.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud (OMS). El embarazo en la adolescencia. Nota descriptiva. Nueva York: OMS; 2018 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <https://bit.ly/2tRTHfv>.
- World Health Organization (WHO). World Health Statistics 2013. Geneva: WHO; 2013.
- Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, *et al.* Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. BJOG. 2014;121(Suppl 1):40-8. <http://doi.org/c8hr>.
- World Health Organization (WHO). Documents on adolescent health. Geneva: WHO; 2016.
- Banco Mundial. Tasa de fertilidad adolescentes (nacimientos por cada 1.000 mujeres entre 15 y 19 años de edad). Grupo Banco Mundial. Available from: <https://bit.ly/2SIMvxk>.
- Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(2):342-9. <http://doi.org/dpzzm4>.
- Weng YH, Yang CY, Chiu YW. Risk Assessment of Adverse Birth Outcomes in Relation to Maternal Age. PLoS One. 2014;9(12):e114843. <http://doi.org/c8hs>.
- de Vienne CM, Creveuil C, Dreyfus M. Does young maternal age increase the risk of adverse obstetric, fetal and neonatal outcomes: a cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;147(2):151-6. <http://doi.org/bv3hzh>.
- Mukhopadhyay P, Chaudhuri RN, Paul B. Hospital-based perinatal outcomes and complications in teenage pregnancy in India. J Health Popul Nutr. 2010;28(5):494-500. <http://doi.org/bj256n>.
- Smith GC, Pell JP. Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. BMJ. 2001;323(7311):476. <http://doi.org/bqfxsh>.
- Stevens-Simon C, Beach RK, McGregor JA. Does incomplete growth and development predispose teenagers to preterm delivery? A template for research. J Perinatol. 2002;22(4):315-23. <http://doi.org/dnbdxj>.
- Amaya J, Borrero C, Ucrós S. Estudio analítico del resultado del embarazo en adolescentes y mujeres de 20 a 29 años en Bogotá. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol. 2005;56(3):216-24.
- Ruiz-Linares J, Romero GE, Moreno H. Factores de riesgo de salud materno-infantil en madres adolescentes de Colombia. Rev Panam Salud Pública. 1998;4(2):80-6.
- Furstenberg FF Jr, Brooks-Gunn J, Morgan SP. Adolescent Mothers and Their Children in Later Life. Fam Plann Perspect. 1987;19(4):142-51.
- World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <https://bit.ly/2JdF3M>.
- Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4) Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; octubre 4 de 1993.
- Chen XK, Wen SW, Fleming N, Demissie K, Rhoads GG, Walker M. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. Int J Epidemiol. 2007;36(2):368-73. <http://doi.org/fxdngq>.
- Phipps MG, Sowers M. Defining early adolescent childbearing. Am J Public Health. 2002;92(1):125-8. <http://doi.org/fcmp4h>.

19. Thato S, Rachukul S, Sopajaree C. Obstetrics and perinatal outcomes of Thai pregnant adolescents: a retrospective study. *Int J Nurs Stud.* 2007;44(7):1158-64. <http://doi.org/bspkps>.
20. Watcharaseranee N, Pinchantra P, Piyaman S. The incidence and complications of teenage pregnancy at Chonburi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(Suppl 4):S118-23.
21. Kumar A, Singh T, Basu S, Pandey S, Bhargava V. Outcome of teenage pregnancy. *Indian J Pediatr.* 2007;74(10):927-31. <http://doi.org/brgf7v>.
22. Keskinoglu P, Bilgic N, Picakciefe M, Giray H, Karakus N, Gunay T. Perinatal outcomes and risk factors of Turkish adolescent mothers. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2007;20(1):19-24. <http://doi.org/ddnjd8>.
23. Mahavarkar SH, Madhu CK, Mule VD. A comparative study of teenage pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(6):604-7. <http://doi.org/bfwmmt>.
24. Weatherley R. Comprehensive services for pregnant and parenting adolescents: historical and political considerations. *Evaluation and Program Planning.* 1991;14:17-25.

Enfermedad de Still del adulto: características clínicas y pronóstico de una cohorte de pacientes colombianos

Adult Still disease: Clinical features and prognosis in a cohort of Colombian patients

Estefanía Calle-Botero¹ María Fernanda Corrales-Sierra² Lina María Ballesteros-García³ Carolina Muñoz-

Grajales⁴ Javier Darío Márquez-Hernández⁵ Andrés Felipe Echeverri-García⁵ Luis Fernando Pinto-

Peñaranda^{5,6} Miguel Antonio Mesa-Navas^{6,7} Carlos Jaime Velásquez-Franco^{6,7}

¹ Clínica Somer - Unidad de Reumatología - Rionegro - Colombia.

² Universidad CES - Facultad de Medicina - Departamento de Dermatología - Medellín - Colombia.

³ Universidad CES - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Medellín - Colombia.

⁴ University of Toronto - Facultad de Medicina - Departamento de Inmunología - Toronto - Canadá.

⁵ Hospital Pablo Tobón Uribe - Unidad de Reumatología - Medellín - Colombia.

⁶ Universidad Pontificia Bolivariana - Escuela de Ciencias de la Salud - Facultad de Medicina - Medellín - Colombia.

⁷ Clínica Universitaria Bolivariana - Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes - Medellín - Colombia.

Correspondencia: Carlos Jaime Velásquez-Franco. Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Clínica Universitaria Bolivariana. Carrera 72A No. 78B-50, oficina de docencia. Teléfono: +57 4 4455900, ext.: 9967. Medellín. Colombia. Correo electrónico: carjaivel@gmail.com.

Resumen

Introducción. La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una condición médica poco frecuente que puede presentar complicaciones graves; sin embargo, aún no se conocen con claridad sus factores de riesgo, sus factores pronósticos, ni los aspectos asociados a las recaídas y a la refractariedad a esteroides en individuos con esta condición.

Objetivos. Describir el comportamiento clínico de la ESA y determinar los factores asociados a la refractariedad a esteroides, a recaídas y a complicaciones en pacientes con esta enfermedad.

Materiales y métodos. Estudio retrospectivo de cohortes que incluyó 45 pacientes diagnosticados con ESA entre enero de 2007 y enero de 2017 en 2 hospitales de referencia. Se presentan medidas de resumen. Se realizaron dos análisis de regresión logística para identificar posibles factores que expliquen la refractariedad a esteroides, las recaídas y el desarrollo de complicaciones en la población de estudio.

Resultados. La edad promedio de los participantes fue 42.13 ± 15.8 años. De los 45 pacientes incluidos, 23 (51.1%) eran mujeres, a 42 (93.3%) se le prescribieron esteroides, y, de estos, 13 (32%) se consideraron refractarios a esteroides. Se presentaron complicaciones en 12 (26.7%) individuos y su frecuencia fue mayor en pacientes con temperatura máxima $>39^\circ\text{C}$. Finalmente, 33 (73.3%) pacientes tuvieron un seguimiento mayor a 1 año, de los cuales, 17 (37.8%) presentaron recaídas, las cuales fueron más frecuentes en individuos refractarios a esteroides o con esplenomegalia.

Conclusión. Los pacientes que recibieron cualquier tipo de terapia biológica fueron más refractarios a esteroides; por su parte, la refractariedad a esteroides y la esplenomegalia se asociaron a un mayor número de recaídas, y la temperatura $>39^\circ\text{C}$ se asoció a al desarrollo de complicaciones.

Palabras clave: Enfermedad de Still del adulto; Epidemiología; Signos y síntomas; Diagnóstico; Pronóstico; Recurrencia (DeCS).

Abstract

Introduction: Adult Still disease (ASD) is a rare disorder that can lead to serious complications; however, risk factors associated with the development of this disease, its prognostic factors, and aspects related to relapse and steroids refractoriness in individuals with this condition are not yet clearly known. Objectives: To describe the clinical behavior of ASD and determine factors associated with steroid refractoriness, relapse, and complications in patients with this condition.

Materials and methods: A retrospective cohort study was conducted in 45 patients diagnosed with ASD between January 2007 and January 2017 in 2 reference hospitals. Summary statistics are presented. In addition, two logistic regression analysis were conducted in order to identify possible factors explaining steroid refractoriness, relapses, and the development of complications in the study population.

Results: Participants' average age was 42.13 ± 15.8 years. Out of the 45 patients, 23 (51.1%) were women, 42 (93.3%) were prescribed steroids, and of these, 13 (32%) were considered as steroid refractory. Complications were observed in 12 individuals (26.7%), and their frequency was higher in patients whose maximum body temperature was higher than 39°C . Finally, 33 (73.3%) patients had a follow-up greater than 1 year, of which 17 (37.8%) suffered relapses; in addition, relapses were more frequent in patients who were steroid refractory or those with splenomegaly.

Conclusion: Patients who were prescribed any type of biological therapy were more steroid refractory. On the other hand, steroid refractoriness and splenomegaly were associated with a higher frequency of relapses, while having a body temperature $>39^\circ\text{C}$ was associated with developing complications.

Keywords: Still's disease, Adult-Onset; Epidemiology; Signs and Symptoms; Diagnosis; Forecasting; Recurrence (MeSH).

Calle-Botero E, Corrales-Sierra MF, Ballesteros-García LM, Muñoz-Grajales C, Márquez-Hernández JD, Echeverri-García AF, et al. Enfermedad de Still del adulto: características clínicas y pronóstico de una cohorte de pacientes colombianos. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):207-14. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74920>.

Calle-Botero E, Corrales-Sierra MF, Ballesteros-García LM, Muñoz-Grajales C, Márquez-Hernández JD, Echeverri-García AF, et al. [Adult Still disease: Clinical features and prognosis in a cohort of Colombian patients]. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):207-14. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74920>.

Introducción

En 1897, Sir George Frederick Still presentó una investigación con 22 niños en la que describió una serie de síntomas que, en conjunto, hoy se conocen como artritis idiopática juvenil sistémica; desde entonces esta condición se conoce como enfermedad de Still.¹ En 1971, Erick Bywaters describió la primera serie de 14 pacientes adultos con los mismos síntomas;² a esta condición específica se le denominó enfermedad de Still del adulto (ESA) y en la actualidad se le considera una enfermedad autoinflamatoria multisistémica, poco frecuente, de etiología desconocida y de difícil diagnóstico diferencial.^{3,4}

Se calcula que la incidencia de la ESA oscila entre 0.4 y 0.62 casos por cada 100 000 habitantes y su prevalencia varía entre 6.7 y 6.9 casos por cada 100 000 habitantes; por su parte, la relación mujer hombre es de, aproximadamente, 3:2.³ Con respecto a su patogénesis, Gerfaud-Valentin *et al.*³ proponen el siguiente modelo fisiopatológico: las señales de peligro, como patrones moleculares asociados a patógenos o daños (PAMP, por su sigla en inglés) activan un inflamasoma NLRP3 desregulado (NLRP3*), el cual desencadena la activación y producción de citoquinas proinflamatorias (p. ej. las interleuquinas (IL)-1 β e IL-18) y posteriormente la polarización Th1 de los linfocitos CD4. Al mismo tiempo, tras la activación del receptor tipo Toll (TLR)-7, las células dendríticas inducen la respuesta a Th17 y el reclutamiento de neutrófilos. La expresión contracorriente del TNF α de las IL-1 β , IL-8 e IL-6 inducen su propia producción a través del receptor IL-1 de forma autocrina. IL-6 es responsable de la síntesis y rápida liberación de ferritina en el hígado. IL-18 desencadena la producción de IFN γ mediada por células natural killer (NK), lo que a su vez aumenta la activación de macrófagos. En la ESA las células NK son anormales y tienen una función citotóxica reducida. En algunos casos la activación de macrófagos puede causar linfohistiocistosis hemofagocítica reactiva, una complicación potencialmente letal de la ESA.³

La ESA se caracteriza por la tríada fiebre, artralgias/artritis y brote; sin embargo, su forma de presentación puede variar. Los criterios más utilizados para el diagnóstico de esta condición son los propuestos por Yamaguchi en 1992, de los cuales se requiere el cumplimiento de mínimo 5 y que 2 de estos sean mayores. Los criterios mayores son: fiebre >39°C con duración ≥1 semana, artralgia o artritis por al menos 2 semanas, brote y leucocitosis >10 000/mm³ con más de 80% de células polimorfonucleares; por su parte, los criterios menores son: odinofagia, aparición reciente de linfadenopatía significativa, hepatomegalia o esplenomegalia, pruebas de función hepática anormales y pruebas negativas para anticuerpos antinucleares (ANA) o factor reumatoide. Se debe hacer diagnóstico diferencial con infecciones, malignidad y otras enfermedades reumáticas.⁴

De igual forma, pero con menor frecuencia, en la ESA se han descrito otras manifestaciones clínicas como odinofagia, adenopatías, visceromegalias, mialgias y compromiso cardiopulmonar.⁵⁻⁷ Esta enfermedad puede tener curso monocíclico/autolimitado, recurrente o crónico y las formas recurrentes ocurren hasta en el 36% de los casos, presentando usualmente recaídas 18 meses después del episodio inicial.⁸

El tratamiento de la ESA es empírico y proviene, principalmente, de información de series de casos retrospectivos. Las opciones terapéuticas incluyen: glucocorticoïdes

(pilar fundamental de la terapia), antiinflamatorios no esteroideos,⁹ ahorreadores de esteroides (metotrexato, azatioprina) e inmunomoduladores —también llamados modificadores de la respuesta biológica— (anti-IL-1, anti-IL-6 y anti-TNF); el uso de estos últimos se ha descrito hasta en un 30% de los pacientes que no lograron remisión con fármacos de primera línea.^{3,4,8-10}

El síndrome de activación de macrófago es la complicación más frecuente de la ESA (3.2-12.8%), seguido de miocarditis, pericarditis constrictiva, endocarditis, choque hemodinámico, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia alveolar, coagulación intravascular diseminada, microangiopatía trombótica y hepatitis fulminante. Respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones existe poca información.^{3,10}

Los factores pronósticos de la ESA han sido poco evaluados y los resultados son variados e inconsistentes entre los estudios existentes. En estos se ha mencionado como marcadores de mal pronóstico los siguientes aspectos: diagnóstico luego de 6 meses de inicio de la fiebre, poliartritis, erosiones articulares, temperatura >39°C, linfadenopatías, esplenomegalia, leucocitos >30 000/mm³, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, trombocitopenia y niveles elevados de ferritina,^{3,4,11-15} sin que haya una correlación clara con las características clínicas o el tratamiento utilizado.

La información sobre esta enfermedad proviene, principalmente, de análisis de cohortes de diferentes países, en su mayoría asiáticos. En Colombia solo se cuenta con los estudios de Panqueva *et al.*¹⁶ y Muriel *et al.*,¹⁷ los cuales se centraron en datos descriptivos, y no se tiene información local acerca de recaídas, refractariedad, complicaciones y factores asociados a estas últimas.

Dado este panorama, los objetivos principales del presente estudio fueron describir el comportamiento clínico de la ESA en los pacientes atendidos en dos hospitales de alta complejidad de Medellín, Colombia, y determinar los factores asociados a complicaciones, recaídas y refractariedad a esteroides en esta población.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo realizado mediante la revisión de las historias clínicas identificadas en las bases de datos electrónicas de dos hospitales de alto nivel de complejidad de Medellín. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de ESA corroborado por reumatología entre enero de 2007 y enero de 2017, y cuyo diagnóstico no cambió durante el seguimiento. El diagnóstico de recaída se hizo a criterio del médico tratante y se definió como la presencia de al menos una manifestación clínica de la enfermedad, la necesidad de incrementar el número o la dosis de inmunosupresores y la presencia de evidencia paraclinica de respuesta inflamatoria sistémica; además, para analizar el desenlace solo se incluyeron los pacientes con seguimiento durante un año o más. Por su parte, la refractariedad a esteroides se definió como la ausencia de remisión clínica y de mejoría de la respuesta en la fase aguda luego de cinco semanas de tratamiento.⁸

La población de estudio estuvo constituida por los pacientes cuyas historias clínicas cumplían con los criterios de elegibilidad; se excluyeron las personas cuyas historias clínicas estuvieran incompletas.

El sesgo de información se controló mediante la extracción de los datos de las historias clínicas con un

formulario estructurado y se hizo una prueba piloto con los primeros 30 registros para identificar la información faltante y las variables relevantes no incluidas inicialmente. La confusión en los modelos de regresión logística se controló mediante la inclusión de todas las variables asociadas con los desenlaces en el análisis de datos crudos y aquellas con plausibilidad biológica.

Las variables independientes fueron: edad; sexo; tiempo desde el primer síntoma hasta el momento del diagnóstico; temperatura máxima; criterios de Yamaguchi; presencia de brote, fiebre, artralgias, artritis, odinofagia, faringitis, mialgias, adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia; pérdida de peso; tiempo de resolución de los síntomas; dosis de glucocorticoides; refractariedad a esteroides, y uso de inmunoglobulina endovenosa y fármacos inmunomoduladores y anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Las variables de laboratorio incluidas fueron: hemoglobina; recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas; ferritina; aminotransferasas (aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)); VSG; proteína C reactiva (PCR); ANA, y factor reumatoide. Se incluyeron además los siguientes síntomas y signos asociados con mal pronóstico en la literatura: poliartritis con erosiones, temperatura $>39.5^{\circ}\text{C}$, presencia de linfadenopatías, esplenomegalia, leucocitos $>30\,000/\text{mm}^3$, trombocitopenia e hiperferritinemia.³

Las variables de desenlace fueron: complicaciones, recaídas y refractariedad a esteroides. Las variables cualitativas se presentaron como proporciones y las cuantitativas (continuas y discretas), como frecuencias simples y medidas de tendencia central y dispersión (media con desviación estándar; σ o mediana con rango intercuartílico: RIC); las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov) se hicieron según estuvieran indicadas. Además, las variables cuantitativas se recategorizaron con base en sus frecuencias simples para ingresar al modelo de regresión logística.

La asociación entre las variables cualitativas y los desenlaces fue evaluada, según cada caso, mediante las pruebas exacta de Fisher o chi-cuadrado de Pearson, mientras que la asociación entre las variables cuantitativas y los desenlaces, con las pruebas t-Student o U de Mann-Whitney.

Tabla 1. Presentación clínica al ingreso al hospital de 45 pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Manifestaciones	n	Porcentaje
Fiebre	45	100%
Artralgias	34	75.5%
Brote	28	62.2%
Artritis	24	53.3%
Hepatomegalia	22	48.9%
Odinofagia	22	48.9%
Adenopatías	17	37.8%
Esplenomegalia	15	33.3%
Pérdida de peso	13	28.9%
Pleuritis	7	15.9%
Faringitis	8	17.7%
Dolor abdominal	5	11.1%
Pericarditis	3	6.7%
Dolor pleurítico	1	2.2%

Fuente: Elaboración propia.

En el modelo de regresión logística explicativa se incluyeron las variables significativamente asociadas con los desenlaces primarios según el análisis de los datos crudos o aquellas con $p<0.25$ (prueba de Hosmer-Lemeshow). La colinealidad se evaluó por criterios clínicos.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 22. Los resultados con $p<0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

En este estudio se respetaron los principios éticos para las investigaciones médicas en humanos establecidos en la Declaración de Helsinki¹⁸ y se tuvo en cuenta la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.¹⁹ Asimismo, la investigación fue aprobada por los comités de ética de las instituciones participantes mediante Acta No. 10 del 28 de agosto de 2017 (Comité de Ética de Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana) y Acta No. 09/2014 del 8 de mayo de 2014 (Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe).

Resultados

Características generales

La población estuvo constituida por 45 pacientes (23 mujeres y 22 hombres) con una media de edad de 42.13 ± 15.8 años y una mediana de tiempo de hospitalización de 5 días (RIC:7) y de tiempo de resolución de la fiebre de 2 días (RIC:7). La media de temperatura máxima fue $39.5 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$. Las manifestaciones articulares fueron las más frecuentes después de la fiebre y la media de las articulaciones inflamadas fue 6 ± 5 .

En 41 (91%) casos el motivo de consulta fue fiebre, siendo este signo clínico el más frecuente, seguido de artralgias, brote y artritis. Por otro lado, los diagnósticos de ingreso fueron: ESA en 18 pacientes (40%), fiebre de origen desconocido en 8 (17.8%), síndrome febril en 2 (4.4%), artritis inflamatoria en 2 (4.4%), artritis reactiva en 1 (2.2%), lupus eritematoso sistémico en 1 (2.2%), sepsis en 1 (2.2%) y otros en 12 (26.7%). El tiempo promedio entre el primer síntoma y el diagnóstico de ESA fue de 40 días (RIC: 73).

En la Tabla 1 se presentan las manifestaciones clínicas y en la Tabla 2 los resultados de laboratorio al ingreso hospitalario.

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio durante la hospitalización en 45 pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Laboratorio	Mediana σ y mediana RIC	Rangos RIC	Hallazgo	Porcentaje
Hemoglobina	12 g/dL. RIC: 4	8-12	Anemia	37.7%
Recuento de leucocitos/mm ³ *	15 137±7 303	2 080-32 110 *	Leucocitosis	66.6%
Recuento de neutrófilos/mm ³	10998. RIC: 10658	7 533-24 724	Neutrofilia	78.1%
Recuento de plaquetas/mm ³	308 000. RIC: 16 450	167 000-1 070 000	Trombocitosis	70.5%
Proteína C reactiva (mg/dL)	18. RIC: 21	7-39	Proteína C reactiva elevada	95%
Eritrosedimentación (mm/h)	100. RIC: 46	44-110	Eritrosedimentación elevada	89%
Ferritina (ng/mL)	7 000. RIC: 7567	52-33 122	Hiperferritinemia Ferritina 3 ULN	93.3% 82%
AST (UI/mL)	38. RIC: 50	14-434		
ALT (UI/mL)	39: RIC: 77	12-503	Hipertransaminasemia	45.2%

σ : Desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; ULN: límite superior normal; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

* El recuento de leucocitos se expresa en promedio y σ .

Fuente: Elaboración propia.

Tal como se evidencia en la Tabla 3, 41 (91.1%) pacientes cumplieron los criterios de Yamaguchi. En cuanto a las

manifestaciones de mal pronóstico, 43 (97.7%) participantes las tuvieron (Tabla 4) y 2 de ellos fallecieron (4.4%).

Tabla 3. Criterios de Yamaguchi en 45 pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Criterios	n	Porcentaje
Temperatura >39°C por más de una semana	41	91.1%
Artralgias o artritis	38	84.4%
Brote	20	57.8%
Leucocitos >10 000/mm ³ y neutrófilos >80%	33	73.3%
Odinofagia	22	48.9%
Adenomegalias	17	37.8%
Hepatomegalia o esplenomegalia	23	52.3%
Alteración de las enzimas hepáticas	20	45.2%
Anticuerpos antinucleares y factor reumatoide negativos	30	68.8%

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Manifestaciones de mal pronóstico en 45 pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Manifestaciones	n	Porcentaje
Hiperferritinemia	42	93.3%
Proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular elevadas	42	93.3%
Temperatura >39.5°C	21	46.7%
Linfadenopatías	17	37.8%
Esplenomegalia	15	33.3%
Poliartritis/erosiones	7	13.3%
Recuento de leucocitos >30 000/mm ³	2	4.4%
Trombocitopenia	3	6.7%

Fuente: Elaboración propia.

El seguimiento por más de un año se logró en 33 pacientes; de estos, 17 presentaron recaída con un promedio de 240 días (RIC:420). Además, 15 individuos tuvieron un curso policíclico; 14, monocíclico y 4, crónico. Por otro lado, 42 pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides, 39 lo continuaron después del alta hospitalaria y el promedio de la dosis inicial de prednisolona fue de 60 mg/día (RIC:30). 13 pacientes se

consideraron refractarios a los esteroides, 29 recibieron DMARD desde el diagnóstico (24 sujetos recibieron metotrexate y 5, azatioprina), 7 fueron tratados con inmunomoduladores y a 2 se les formuló inmunoglobulina intravenosa.

En el 26.7% de los sujetos estudiados se presentaron complicaciones: 5 (11.1%) tuvieron sepsis; 2 (4.4%), síndrome de activación de macrófago; 2 (4.4%),

tromboembolismo pulmonar, 1 (2.2%), choque hemodinámico; 1 (2.2%), hepatitis grave, y 1 (2.2%), hipertensión pulmonar.

Refractariedad a los esteroides

En el análisis de datos crudos las variables asociadas a refractariedad a esteroides fueron: curso de la enfermedad, criterios de Yamaguchi, uso de medicamentos inmunomoduladores, inmunoglobulina intravenosa y tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico. Por su parte, en el modelo multivariado se incluyeron las siguientes variables por el criterio de Hosmer-Lemeshow: artralgias, artritis por más de dos semanas, dolor pleurítico, diagnóstico de ingreso, uso de DMARD desde el inicio del tratamiento, desarrollo de complicaciones, PCR, VSG, dosis inicial de glucocorticoides, tiempo de resolución de la fiebre y ANA y factor reumatoide negativos.

El análisis de los datos crudos mostró que el uso de inmunomoduladores fue mayor en los pacientes refractarios a esteroides y que el uso de prednisolona a dosis >30 mg/día al inicio del tratamiento se comportó como un factor protector. Por su parte, el análisis multivariado mostró que los pacientes que recibieron inicialmente dosis >30 mg/día de prednisolona tuvieron menos refractariedad a esteroides que aquellos que recibieron 30mg o menos (OR:0.3, IC95%:0.002-0.52, p=0.03). Cuando en el modelo multivariado se incluyeron solo las variables con OR crudos significativos, se encontró que el uso inmunomoduladores fue más frecuente en los pacientes refractarios a esteroides (OR:22, IC95%:2.12-228, p=0.01). Para este análisis se excluyó el tiempo de resolución de la fiebre por considerarse colineal con el desenlace.

Presentación de recaídas

Las variables asociadas con las recaídas en el análisis de datos crudos fueron: artralgias, esplenomegalia, uso de inmunomoduladores y refractariedad a los esteroides; las variables incluidas mediante el criterio de Hosmer-Lemeshow fueron: edad al diagnóstico, hepatomegalia, hiperferritinemia, temperatura >39°C por más de 1 semana, artritis por más de 2 semanas, brote,

trombocitopenia, número de polimorfonucleares/mm³, dosis de esteroides al alta y uso de antiinflamatorios no esteroides.

El análisis de datos crudos mostró que los pacientes con refractariedad a esteroides, hepatomegalia y esplenomegalia tuvieron mayor frecuencia de recaídas que aquellos sin estas manifestaciones, mientras que el análisis multivariado mostró que la refractariedad a esteroides fue el único factor asociado de forma independiente a las recaídas (OR:49; IC95%:1.8-1349, p=0.021).

Cuando en el análisis multivariado solo se incluyeron las variables con OR crudos significativos se encontró que la esplenomegalia (OR:31, IC95%:1.77-569, p=0.019) y la refractariedad a los esteroides (OR:32.9, IC95%:1.79-606, p=0.019) se asociaron con sufrir recaídas.

Desarrollo de complicaciones

Las variables asociadas con la presentación de complicaciones en el análisis de datos crudos fueron: PCR, AST, uso de inmunoglobulina intravenosa, temperatura máxima >39.5°C y edad al momento de diagnóstico. Las variables incluidas mediante el criterio de Hosmer-Lemeshow fueron: brote, temperatura máxima, hepatomegalia, dolor abdominal, diagnóstico de ingreso, artritis, número de articulaciones inflamadas, PCR o VSG aumentadas, ALT, hiperferritinemia, trombocitopenia, refractariedad a esteroides, dosis de glucocorticoides y tiempo de resolución de la fiebre.

El análisis de datos crudos mostró que los pacientes que tenían más de 50 años al momento del diagnóstico y temperatura máxima >39.5°C tuvieron mayor frecuencia de complicaciones que aquellos sin estas condiciones. Asimismo, el análisis multivariado mostró que tener más de 50 años fue el único factor asociado de manera independiente con las complicaciones (OR:1.48, IC95%:1.11-197, p=0.04).

Cuando en el análisis multivariado solo se incluyeron las variables con OR crudos significativos, se encontró que la temperatura máxima >39°C fue la única que se asoció a complicaciones (OR:5, IC95%:1.034-24.4, p=0.045) (Tabla 5).

Durante el estudio solo se presentaron dos decesos, ambos relacionados con choque séptico

Tabla 5. Factores asociados a la refractariedad a los esteroides, recaídas y de complicaciones.

Factor		OR ajustado (IC 95%)	Valor p
Refractariedad a los esteroides	Uso de inmunomoduladores	22 (2.12-228)	0.01
Presentación de recaídas	Esplenomegalia	31 (1.77-569)	0.019
Presentación de complicaciones	Refractariedad a los esteroides	32.9 (1.79-606)	0.019
	Temperatura máxima >39°C	5 (1.034-24.4)	0.045

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

En el presente estudio se describen las características clínicas y de laboratorio, así como los factores pronósticos, de 45 pacientes con ESA. Mediante al análisis se encontró que los sujetos que recibieron inmunomoduladores fueron más refractarios a esteroides, lo que, junto con la presencia de esplenomegalia, se asoció a más recaídas; a su vez, la temperatura >39°C se asoció a complicaciones.

En la muestra se evidenció una leve predominancia del género femenino y una edad promedio al momento del diagnóstico de 42.13 años, un poco mayor a lo reportado en la literatura.^{16,20} Los síntomas más frecuentes al momento de consultar fueron fiebre, brote y artritis, lo que coincide con lo registrado por otros autores.^{4,13,15,16,21} No obstante, en comparación con 2 estudios europeos^{4,22} y 1 asiático,¹⁵ se encontró una menor incidencia de pleuritis, pericarditis y linfadenopatías.

Los hallazgos de laboratorio fueron similares a los reportados en otros estudios,^{4,13,15,22} siendo las alteraciones más frecuentes las elevaciones de PCR, VSG y ferritina. Es importante anotar que en algunos pacientes no fue posible identificar el valor exacto de ferritina, pues en la mayoría de los casos el límite de detección de esta proteína fue 2 000 ng/mL. Se encontraron pruebas hepáticas anormales en el 45.2% de la muestra, una frecuencia menor a la reportada por varios autores.^{18,22-24}

Los ANA y el factor reumatoide suelen ser negativos en pacientes con ESA.^{3,5} No obstante, en el presente estudio se observó un porcentaje importante de participantes con resultados positivos a estas pruebas, aunque la mayoría de los que tuvieron positividad fue a títulos bajos, lo que se podría explicar por el comportamiento de este examen en población general.

Es de resaltar que, a diferencia de otras investigaciones, el criterio de inclusión no fue solo cumplir con los criterios de Yamaguchi, sino que también se tuvo en cuenta el descarte de otras enfermedades y la opinión de expertos para cumplir en un 91.1% los criterios. Sin embargo, el hecho de que en la literatura se encuentren varios criterios diagnósticos —como los de Calabro y Londino, los de Medsger, los de Kahn, los de Reginato, los de Goldman y los de Yamaguchi—^{12,23-25} demuestra que no hay parámetros definitivos para confirmar la enfermedad, y que para llegar al diagnóstico se deben excluir otras entidades como malignidad, autoinmunidad e infección; además, el criterio clínico de un reumatólogo también es importante.

El carácter retrospectivo del estudio limita la disponibilidad de algunos datos, razón por la cual el seguimiento por más de un año solo se hizo en el 73% de los pacientes; lo anterior se explica por el hecho de que el estudio se condujo en hospitales de referencia de alto nivel de complejidad a los que, con frecuencia, los pacientes solo acuden para fines diagnósticos y para la instauración del manejo. Durante este seguimiento se observó que la frecuencia del patrón crónico fue menor que en otros estudios.^{20,26,27}

En el 93.3% de los pacientes se inició manejo con monoterapia con esteroides, tal y como se reporta en otras investigaciones;^{24,27} sin embargo, el 32% de los participantes del presente estudio fueron refractarios, un porcentaje menor al reportado por Kim *et al.*,²⁸ quienes indicaron refractariedad para el 42% de los casos estudiados. Por otro lado, como factor protector para este desenlace se encontró el consumo de glucocorticoides a dosis >30 mg/día de prednisolona o su equivalente, una dosis un poco inferior a la reportada en el estudio de Kong *et al.*,¹³ en donde los pacientes recibieron prednisolona o su equivalente en dosis >40 mg/día y presentaron tasas más altas de remisión completa. Kim *et al.*²⁸ también reportaron la esplenomegalia como variable asociada a la refractariedad a los esteroides; sin embargo, en el presente estudio no se evidenció dicha asociación, quizás por la poca frecuencia de esta manifestación clínica (15%).

De los 33 sujetos que tuvieron seguimiento mayor a 1 año, 17 (51.5%) presentaron recaídas, un porcentaje alto en comparación con lo descrito por Kalyoncu *et al.*,⁸ donde estas solo ocurrieron en el 36.1% de los casos; además, en el presente estudio se encontró que el único factor asociado a recaídas fue la refractariedad a esteroides, mientras que en el de Kalyoncu et

*al.*⁸ se asociaron a la demora en el diagnóstico (más de 6 meses), el sexo masculino, el no logro de remisión completa a los 6 meses y la artritis de codos y muñecas. Es posible que la diferencia en los factores asociados se deba a diferencias étnicas (mestizos latinoamericanos vs. turcos).

Con respecto a los factores de mal pronóstico, la hiperferritinemia y la elevación de los reactantes de fase aguda fueron los hallazgos paraclinicos más frecuentes, mientras que la fiebre alta, las adenopatías y la esplenomegalia fueron los hallazgos clínicos que más se presentaron. Gerfaud-Valentin *et al.*⁴ encontraron que al inicio de la ESA, la artritis (especialmente la de tipo erosiva) y la trombocitopenia se asociaron de forma independiente a mal pronóstico. La causa de las diferencias en ambos trabajos podría ser la baja frecuencia de estas dos últimas manifestaciones en el presente estudio (13.3 vs. 6.7%, respectivamente).

De los 45 pacientes analizados, 12 presentaron complicaciones; es importante mencionar que, de estos, 5 tuvieron sepsis, una complicación que no se ha reportado en otras investigaciones y que posiblemente se asocia a la alta dosis inicial de prednisolona utilizada en el presente estudio. Del mismo modo, fue llamativa la baja frecuencia de síndrome de activación del macrófago ($n=2$), pues difirió con lo encontrado en la serie de Gerfaud-Valentin *et al.*,⁴ donde 8 sujetos presentaron esta complicación.

Aunque la frecuencia de choque hemodinámico y de hepatitis fulminante registrada por Gerfaud-Valentin *et al.*⁴ fue similar a la observada en el presente trabajo, en dicha investigación se registraron complicaciones como miocarditis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, taponamiento cardíaco, falla orgánica multisistémica y coagulación intravascular diseminada, mientras que aquí solo se registraron casos de tromboembolismo e hipertensión pulmonares. En la literatura solo se encontraron dos casos de embolia pulmonar: uno de origen séptico por *Staphylococcus aureus*²⁹ y otro de origen trombótico;³⁰ también se encontró un caso de hipertensión pulmonar en una mujer de 29 años sin explicación diferente a su enfermedad de base.³¹

En la presente investigación se registraron dos muertes que no se relacionaron con la ESA o su tratamiento. Respecto a lo encontrado en la literatura, Gerfaud-Valentin *et al.*⁴ también describieron tres decesos no relacionados con la enfermedad, mientras que Panqueva *et al.*¹⁶ reportaron dos casos de muertes relacionadas con síndrome de dificultad respiratoria aguda, una complicación descrita para la ESA.

Un hallazgo llamativo del presente estudio, y que no ha sido reportado por otros autores, fue tener más de 50 años como factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones; esto podría explicarse por una mayor exposición a dosis altas de glucocorticoides y a una mayor respuesta inflamatoria sistémica.

Cuando se contrasta la información obtenida en el presente estudio con la de otras investigaciones publicadas en Colombia, se encuentra que en el trabajo de Panqueva *et al.*¹⁶ hubo una frecuencia mayor de brote y un porcentaje menor de elevación de reactantes de fase aguda, hiperferritinemia y patrón policíclico, y que Muriel *et al.*¹⁷ encontraron una frecuencia menor de hiperferritinemia. Estas diferencias pueden ser explicadas por la historia natural de la ESA, una patología

autoinflamatoria recurrente y heterogénea en su presentación clínica.

Las principales debilidades del estudio fueron su carácter retrospectivo, el tamaño de la población y la inclusión de pacientes provenientes de hospitales en los que se atienden enfermos de alto nivel de complejidad, por lo que los resultados pueden extrapolarse únicamente a sujetos con estas mismas características. Asimismo, solo el 73% de los pacientes tuvieron seguimiento por un año o más, de modo que no fue posible determinar la probabilidad de tener recaídas o de presentar complicaciones a largo plazo. Los sesgos inherentes a este tipo de estudio se controlaron desde el proceso de recolección de la información y durante el análisis, sin embargo el tamaño poblacional no permitió controlar completamente la confusión, por lo que los resultados deben ser considerados exploratorios.

Como fortaleza se destaca que se analizaron los principales desenlaces pronósticos de la enfermedad y de todas las variables descritas en la literatura como factores asociados a pronóstico. Además, aunque la población fue pequeña, esta es la cohorte más grande sobre la que se han hecho estudios en el país.

Conclusiones

Los hallazgos de la presente investigación difirieron de lo reportado en la literatura: se encontró mayor predominancia del género femenino, mayor edad promedio de desarrollo de la enfermedad, menor frecuencia de refractariedad a esteroides y menor dosis de prednisolona como factor protector. Las complicaciones y recaídas de estos sujetos también fueron diferentes a lo publicado y, contrario a lo que reportan otros autores, se asociaron a refractariedad a glucocorticoides. Dadas estas diferencias, se requieren estudios colaborativos que incluyan un mayor número de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento para conocer mejor el comportamiento clínico, las complicaciones, la resistencia al tratamiento y los factores asociados a la ESA en Colombia.

Los pacientes que recibieron inmunomoduladores fueron más refractarios a esteroides; por su parte, la refractariedad a esteroides y la esplenomegalia se asociaron a un mayor número de recaídas, y la temperatura >39°C se asoció a al desarrollo de complicaciones.

Conflictode intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la Clínica Universitaria Bolivariana y al Hospital Pablo Tobón Uribe.

Referencias

1. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60.9.
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121-33. <http://doi.org/dmf99s>.
3. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):708-22. <http://doi.org/c8ht>.
4. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(2):91-9. <http://doi.org/c8hv>.
5. Kadavath S, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. *Ann Med.* 2015;47(1):6-14. <http://doi.org/c8hw>.
6. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):773-92. <http://doi.org/bjdb62>.
7. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarie F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(2):118-36.
8. Kalyoncu U, Solmaz D, Emmungil H, Yazici A, Kasifoglu T, Kimyon G, et al. Response rate of initial conventional treatments, disease course, and related factors of patients with adult-onset Still's disease: Data from a large multicenter cohort. *J Autoimmun.* 2016;69:59-63. <http://doi.org/c8hx>.
9. Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini MG. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2530-5. <http://doi.org/cjhs24>.
10. Owlia MB, Mehrpoor G. Adult-onset Still's disease: a review. *Indian J Med Sci.* 2009;63(5):207-21. <http://doi.org/fpk592>.
11. Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger TA Jr, Partridge AJ, Yeadon C, Senécal JL, et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med.* 1995;98(4):384-8. <http://doi.org/d57zb5>.
12. Hot A, Toh ML, Coppéré B, Perard L, Madoux MH, Mausservay C, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(1):37-46. <http://doi.org/dfk3vb>.
13. Kong XD, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol.* 2010;29(9):1015-9. <http://doi.org/c4tn4n>.
14. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 2003;49(5):633-9. <http://doi.org/brdgjt>.
15. Zeng T, Zou YQ, Wu MF, Yang CD. Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China. *J Rheumatol.* 2009;36(5):1026-31. <http://doi.org/cmvt32>.
16. Panqueva U, Ramírez LA, Restrepo JF, Rondón F, Mora S, Valle R, et al. Enfermedad de Still del adulto: Estudio de Cohorte. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2009;16(4):336-41. <http://doi.org/f2mbbp>.
17. Muriel AJ, Rueda JM, González-Buriticá H, Castaño O. Una patología poco frecuente: la enfermedad de Still del adulto. Experiencia clínica con 17 casos. *Rev. Colomb. reumatol.* <http://doi.org/c8hz>.
18. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013 [cited 2020 Jan 17]. Available from: <https://bit.ly/2rJdF3M>.
19. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; octubre 4 de 1993 [cited 2020 Jan 17]. Available from: <https://bit.ly/2nH9STI>.

20. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(1):48-51. <http://doi.org/fnjd2q>.
21. Riera-Alonso E, Olivé-Marqués A, Sallés-Lizarzaburu M, Holgado-Pérez S, García-Casares E, Tena-Marsà X. Enfermedad de Still del adulto: revisión de 26 casos. *Med Clin (Barc).* 2007;129(7):258-61. <http://doi.org/c7cf85>.
22. Colina M, Zucchini W, Ciancio G, Orzincolo C, Trotta F, Govoni M. The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):279-85. <http://doi.org/dbhtp5>.
23. Chen PD, Yu SL, Chen S, Weng XH. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol.* 2012;31(1):175-81. <http://doi.org/fbrc3j>.
24. Louthrenoo W, Aramsareewong T, Sukitawut W. Adult onset Still's disease: clinical features and outcome in 16 Thai patients. *J Clin Rheumatol.* 2001;7(5):301-7. <http://doi.org/czjnjk>.
25. Vanderschueren S, Hermans F, De Munter P, Knockaert D. Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4):514-9.
26. Sfriso P, Priori R, Valesini G, Rossi S, Montecucco CM, D'Ascanio A, et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol.* 2016;35(7):1683-9. <http://doi.org/c8jw>.
27. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17(1):39-57. <http://doi.org/b3gksc>.
28. Kim HA, Sung JM, Suh CH. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1291-8. <http://doi.org/d56h9s>.
29. Horai Y, Izumikawa K, Oka S, Nakashima Y, Suzuki T, Nakajima H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-related septic pulmonary embolism and sacroiliitis treated with long-term linezolid in a patient with adult-onset Still's disease. *Intern Med.* 2014;53(9):1023-7. <http://doi.org/c8jx>.
30. Al-Temimi FA, George P. Adult Onset Still's Disease in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2006;6(1):41-5.
31. Zen A, Yamashita N, Ueda M, Asakawa Y, Yoshikawa Y, Funai T, Hashimoto T. [A case of adult Still's disease with pulmonary hypertension]. *Ryumachi.* 1990;30(1):45-52.

Factores asociados a la percepción de la validez científica de la homeopatía en un grupo de médicos generales de Perú

Factors associated with the perception of scientific evidence regarding homeopathy in a group of general practitioners from Peru

Alvaro Taype-Rondan¹ Armando Miñan-Tapia² Christoper Alexander Alarcon-Ruiz³ Jessica Hanae Zafra-Tanaka⁴

¹ Universidad San Ignacio de Loyola - Vicerrectorado de Investigación - Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud - Lima - Perú.

² Universidad Privada de Tacna - Escuela Profesional de Medicina Humana - Tacna - Perú.

³ Universidad Ricardo Palma - Facultad de Medicina Humana - Lima - Perú.

⁴ Universidad Peruana Cayetano Heredia - CRÓNICAS Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas - Lima - Perú.

Correspondencia: Alvaro Taype-Rondan. Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola. Avenida la Fontana 550, oficina: Vicerrectorado de Investigación. Teléfono: +51 1 3171000. Lima. Perú. Correo electrónico: alvaro.tayne.r@gmail.com.

Resumen

Introducción. La homeopatía es una terapia ampliamente utilizada en diversas partes del mundo; sin embargo, su eficacia no se ha comprobado científicamente.

Objetivo. Evaluar los factores asociados a la percepción de la validez científica de la homeopatía en médicos generales de Perú.

Materiales y métodos. Estudio transversal analítico. Se realizaron encuestas autoaplicadas a médicos generales que asistieron a los cursos de capacitación y orientación vocacional en especialidad y residentado en salud del Colegio Médico del Perú en 2017. La variable principal del estudio se evaluó por medio de la siguiente pregunta: ¿considera que la eficacia de la homeopatía está científicamente probada? Para evaluar los factores asociados se calcularon razones de prevalencia crudas (RP) y ajustadas (RPa), así como sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Resultados. Se incluyeron 285 médicos generales (55.1% mujeres) con una edad mediana de 28 años. Del 67.4% que reportó haber escuchado sobre la homeopatía, 22.5% consideró que su eficacia estaba científicamente comprobada. Lo anterior fue más frecuente en mujeres (RPa: 1.80; IC95%: 1.03-3.16) y menos frecuente en quienes habían publicado algún artículo científico (RPa: 0.23; IC95%: 0.06-0.88).

Conclusiones. Casi un cuarto de los médicos que habían escuchado sobre homeopatía consideraron que esta terapia está científicamente comprobada. Lo anterior puede deberse a vacíos en la educación médica con respecto a las terapias médicas alternativas y complementarias, así como a la influencia de la educación no formal en la toma de decisiones.

Palabras clave: Homeopatía; Médicos generales; Terapias complementarias (DeCS).

Tayne-Rondan A, Miñan-Tapia A, Alarcon-Ruiz C, Zafra-Tanaka JH. Factores asociados a la percepción de la validez científica de la homeopatía en un grupo de médicos generales de Perú. Rev. Fac. Med. 2019;68(2):215-21. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.72116>.

Abstract

Introduction: Homeopathy is a widely used therapy in different parts of the world. However, its effectiveness has not been scientifically proven.

Objective: To assess the factors associated with the perception of homeopathy scientific validity in Peruvian general practice (GP) physicians.

Materials and methods: Cross-sectional analytical study. A group of GP physicians who attended training and career guidance courses on medical specialties and residencies offered by Colegio Médico del Perú (Medical Association of Peru) in 2017 were asked to complete a self-administered survey. The main study variable was evaluated using the following question: Do you consider that homeopathy effectiveness has been scientifically proven? Prevalence ratios (PR) and adjusted prevalence ratios (aPR), as well as their 95% confidence intervals (95%CI) were calculated to assess the factors associated with considering homeopathy effectiveness as scientifically proven.

Results: 285 GP physicians completed the survey (55.1% were women; median age: 28 years); 67.4% reported having heard about homeopathy, and out of these, 22.5% considered that homeopathy effectiveness was scientifically proven. Perceiving this type of therapy as scientifically valid was more frequent in women (aPR: 1.80, 95%CI: 1.03-3.16) and less frequent in those who had published at least one scientific paper (aPR: 0.23, 95%CI: 0.06-0.88).

Conclusions: Almost a quarter of the physicians who had heard about homeopathy considered that this therapy had been scientifically proven. This might be caused by gaps in their medical training regarding alternative and complementary medicine therapies, and the influence that non-formal education has on decision-making.

Tayne-Rondan A, Miñan-Tapia A, Alarcon-Ruiz CA, Zafra-Tanaka JH. [Factors associated with the perception of scientific evidence regarding homeopathy in a group of general practitioners from Peru]. Rev. Fac. Med. 2019;68(2):215-21. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.72116>.

Keywords: Homeopathy; General Practitioners; Complementary Therapies (MeSH).

Introducción

La homeopatía es un método terapéutico propuesto en el siglo XVIII¹ que se basa en tres principios: 1) *semejanza*, que se fundamenta en la premisa "lo similar cura lo similar" y afirma que aquellas sustancias que causan ciertos síntomas o enfermedades en sujetos sanos pueden ser utilizadas para el tratamiento de dichos síntomas o enfermedades; 2) *individualización del tratamiento*, en el que el tratamiento depende de las características particulares de cada paciente, y 3) *uso de dosis infinitesimales del componente principal*, las cuales se obtienen a través de diluciones y agitaciones sucesivas y potencian la actividad del componente diluido.^{1,2}

A pesar de que se han realizado diferentes investigaciones sobre la homeopatía como método terapéutico para diversas condiciones, no se ha podido demostrar su efectividad en ninguna de ellas: Shang *et al.*,³ en una revisión sistemática de 110 ensayos clínicos autorizados de tratamientos homeopáticos, encontraron que la mayoría de investigaciones eran de muy mala calidad, que existía un alto riesgo de sesgo de publicación y que los estudios con mayor población o de mayor calidad reportaron que la homeopatía no era más eficaz que el placebo. Luego de este estudio se han intentado hacer varias actualizaciones, sin embargo las conclusiones siempre son similares.⁴⁻⁹ Además, Posadzki *et al.*¹⁰ reportaron que el uso de preparados homeopáticos puede tener efectos adversos graves, y que los pacientes que abandonan su terapia convencional por un manejo homeopático presentan un mayor número de complicaciones.

A pesar de que su efectividad aún no está científicamente comprobada, la homeopatía es una terapia ampliamente utilizada alrededor del mundo: en el Reino Unido es la segunda medicina complementaria y alternativa más popular,¹¹ en EE. UU. y Australia su prevalencia media anual de uso (compra de medicina homeopática sin prescripción y tratamiento con un homeópata) es 3.9%¹² y, finalmente, en Latinoamérica su prevalencia de uso en población general varía entre 2.4% y 7.4%,^{13,14,15} mientras que su recomendación por parte de los médicos es de hasta 43%.¹⁶

Debido a la popularidad general de la homeopatía, es necesario que los médicos tengan conocimientos al respecto y así puedan aconsejar y responder las inquietudes de sus pacientes. En la literatura se evidencia que el porcentaje de médicos que conocen la homeopatía es variable: el 100% de médicos investigadores, especialistas y residentes en un centro hospitalario de México,¹⁶ el 85.3% de cirujanos y anestesiólogos de Hungría¹⁷ y el 21.4% de médicos docentes¹⁸ y el 58.9% de médicos de hospitales públicos¹⁹ de Colombia tienen conocimientos sobre esta terapia.

Asimismo, resulta importante evaluar las percepciones de los médicos jóvenes con respecto a la homeopatía y su validez científica, pues, por lo general, este grupo trabaja en práctica médica privada,²⁰ donde es difícil regular las prescripciones médicas. Lo anterior cobra importancia en el sentido que al tener percepciones positivas hacia esta técnica terapéutica, los profesionales pueden llegar a indicarla y ubicarla a la altura de aquellas que sí están científicamente probadas.¹⁷ Sin embargo, pocos estudios han profundizado este aspecto o evaluado los factores que podrían influenciar en

dicha percepción, lo cual impide determinar la magnitud de esta problemática. Por ello, el presente trabajo tuvo por objetivo evaluar los factores asociados a la percepción de la validez científica de la homeopatía en médicos generales de Perú.

Materiales y métodos

Diseño y población de estudio

Estudio transversal analítico. La muestra estuvo conformada por los médicos que asistieron a los cursos de capacitación y orientación vocacional en especialización y residentado en salud 2017 (COVERS-2017) del Colegio Médico del Perú (CMP), que aceptaron participar en el trabajo de investigación y contestaron adecuadamente la encuesta. Se excluyeron a quienes ya tenían alguna especialidad y a los que no contestaron a la pregunta ¿Ha escuchado hablar sobre la homeopatía?

Contexto

En el Perú, el acto médico está regulado por el Código de Ética y Deontología del CMP;²¹ allí se afirma que "El médico debe ejercer la medicina sobre bases científicas y guiarse para ello por procedimientos médicos validados [...] debe oponerse y denunciar toda forma de charlatanería en el campo de la salud. No debe participar en la preparación y uso de medicamentos sin validación científica ni autorización del organismo regulador competente".^{21,p5} Por su parte, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud del Perú se encarga de la regulación en el registro, control, prescripción y publicidad de los productos homeopáticos, cuyo uso es promovido a través de prestadores de salud públicos y privados.²²

Procedimientos

Los COVERS-2017 fueron eventos organizados por el CMP entre mayo y junio del 2017 en Lima, tuvieron como objetivo brindar información sobre las especialidades médicas ofertadas en Perú y estuvieron dirigidos a médicos interesados en postularse al residentado médico 2017.

Se realizaron 6 COVERS en total, uno por semana, y las encuestas se aplicaron durante los dos primeros. Antes de la administración de la encuesta, se invitó a los médicos a diligenciar el instrumento y se les explicó el objetivo del trabajo de investigación, informando que su participación sería voluntaria y anónima. Los participantes completaron las encuestas en los recesos y estas se recogieron el mismo día al culminar el evento.

Las encuestas fueron tabuladas en hojas del programa Microsoft Excel de forma independiente por dos investigadores, y un tercer investigador comparó ambas hojas en búsqueda de inconsistencias. Cuando estas se presentaron, se revisaron de nuevo las encuestas para corregir los errores de tabulación.

Instrumento y variables

La encuesta fue diseñada *ad hoc* por los investigadores, en conjunto con médicos del Comité Médico Joven del CMP. Días previos a la ejecución del evento, se realizó

una prueba piloto con 7 médicos jóvenes para asegurar que las preguntas eran entendibles y para recoger las sugerencias de los encuestados, de tal manera que se asegurara la comprensión de los enunciados. El instrumento contó con 4 secciones: 1) Datos sociodemográficos, 2) Factores determinantes para la elección de especialidad, 3) Características laborales de los dos últimos empleos y 4) Percepción sobre homeopatía; el tiempo aproximado de administración fue de 10 minutos. Para el presente estudio se analizaron los datos de la primera y cuarta sección de la encuesta.

Las variables generales evaluadas para los médicos fueron: edad (en terciles), sexo, ciudad en la que realizó el pregrado (Lima, otras ciudades del Perú o en el extranjero), año en que terminó el pregrado (antes del 2014 o entre el 2014 y 2016), reporta haber publicado algún artículo en una revista científica (Sí o No) y reporta sentirse capacitado para realizar lectura crítica de artículos científicos (Sí o No).

La primera pregunta de la encuesta sobre homeopatía fue "¿Ha escuchado hablar sobre la homeopatía?" y solo tenía dos posibles respuestas: Sí o No. Aquellos que contestaron que "Sí" fueron invitados a responder el resto de las preguntas, mientras que quienes contestaron que "No" concluyeron el llenado de la encuesta y se excluyeron del análisis estadístico bivariado y multivariado.

Posteriormente se preguntó sobre el tema principal del estudio: "¿Considera que la eficacia de la homeopatía está científicamente probada?", interrogante que tuvo tres alternativas de respuesta: Sí, No o No lo sé. Para su análisis, esta variable fue categorizada en "Sí" y "No/No lo sé".

Otras preguntas que se realizaron sobre homeopatía fueron: "¿En algún curso de pregrado le han enseñado sobre homeopatía?", "¿En algún curso de posgrado le han enseñado sobre homeopatía?", "¿Ha recomendado alguna vez homeopatía a alguno de sus pacientes?" y "¿Recomendaría alguna vez homeopatía a alguno de sus pacientes?", todas con dos alternativas de respuesta (Sí o No).

Análisis de datos

Solo se incluyeron los datos respondidos correctamente en la encuesta; los que no cumplieron esta condición se consideraron como "datos perdidos".

Para el análisis descriptivo de las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y dispersión. En el análisis de las variables generales se incluyó a la totalidad de la población encuestada y en el de las preguntas sobre percepción de homeopatía solo se incluyó a los encuestados que respondieron afirmativamente a la pregunta: "¿Ha escuchado hablar sobre la homeopatía?".

Para el análisis bivariado y multivariado también solo se incluyó a los encuestados que respondieron afirmativamente a la pregunta: "¿Ha escuchado hablar sobre la homeopatía?". Los factores asociados a la percepción de la validez científica de la homeopatía se evaluaron calculando razones de prevalencias crudas (RP) y ajustadas (RPa), así como sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) usando regresiones de Poisson con varianza robusta. Los modelos ajustados incluyeron las variables que hubieran presentado $p < 0.20$ en el modelo crudo. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico Stata v.14.

Consideraciones éticas

La presente investigación siguió los principios éticos de investigación en humanos establecidos en la Declaración de Helsinki²³ y fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé según oficio No. 0573-2017-OADI-HONADOMANI-SB del 8 de agosto de 2017. Los encuestados aceptaron participar en el estudio de forma voluntaria y anónima.

Resultados

Durante los dos primeros días de COVERS-2017 asistieron 301 médicos, los cuales, en su totalidad, aceptaron participar en el estudio y respondieron la encuesta. De ellos, se excluyeron 6 por haber realizado una especialidad previamente y 10 por no haber contestado a la pregunta "¿Ha escuchado hablar sobre la homeopatía?" De esta forma, la muestra final estuvo compuesta por 285 registros.

La mediana de la edad de los participantes fue 28 años (rango intercuartílico: 26-29), el 55.1% eran mujeres, el 59.7% estudió el pregrado en la ciudad de Lima, el 52.4% culminó sus estudios en el periodo 2014-2016, el 14.5% reportó haber publicado algún artículo en una revista científica y el 67.4% reportó haber escuchado alguna vez sobre homeopatía (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población estudiada.

	Variables	n (%)
Edad en años (n=281) *	<28	131 (46.6)
	28 a 29	85 (30.3)
	30 o más	65 (23.1)
Lugar donde estudió el pregrado (n=283) *	Lima	169 (59.7)
	Otras ciudades del Perú	97 (34.3)
	Extranjero	17 (6.0)
Año en el que culminó sus estudios (n=273) *	Antes del 2014	130 (47.6)
	2014 al 2016	143 (52.4)
Ha publicado en una revista científica (n=276) *	No	236 (85.5)
	Sí	40 (14.5)
Se siente capacitado para realizar lectura crítica de artículos científicos (n=281) *	No	213 (76.1)
	Sí	67 (23.9)
Ha escuchado sobre la homeopatía (n=285)	No	93 (32.6)
	Sí	192 (67.4)

* El valor n no coincide con el total de la muestra (n=285) debido a datos perdidos, es decir, algunos de los encuestados no contestaron a todas las preguntas por lo que fueron excluidos para ciertas variables.

Fuente: Elaboración propia.

Entre los 192 médicos que reportaron haber escuchado sobre homeopatía, el 22.5% recomendó su uso alguna vez a sus pacientes, el 50.0% consideró que lo haría en el futuro y el 22.5% afirmó que su eficacia estaba científicamente probada (Tabla 2).

Tabla 2. Percepciones sobre homeopatía de la población estudiada.

Variables		n (%)
En algún curso de pregrado le han enseñado sobre homeopatía (n=191) *	No	141 (73.8)
	Sí	50 (26.2)
En algún curso de postgrado le han enseñado sobre homeopatía (n=191) *	No	180 (94.2)
	Sí	11 (5.8)
Ha recomendado alguna vez homeopatía a sus pacientes (n=191) *	No	148 (77.5)
	Sí	43 (22.5)
Recomendaría alguna vez homeopatía a sus pacientes (n=190) *	No	95 (50.0)
	Sí	95 (50.0)
Considera que la eficacia de la homeopatía está científicamente comprobada (n=191) *	No/No lo sé	148 (77.5)
	Sí	43 (22.5)

* El valor n no coincide con el total de médicos que reportaron haber escuchado sobre homeopatía (n=192) debido a datos perdidos, es decir, algunos de los encuestados no contestaron a todas las preguntas por lo que fueron excluidos para ciertas variables.

Fuente: Elaboración propia.

En el grupo de médicos que habían escuchado sobre homeopatía alguna vez se encontró que, en el modelo ajustado, las mujeres consideraron con mayor frecuencia que la eficacia de la homeopatía está científicamente probada

(RP_a:1.80; IC95%:1.03-3.16); asimismo, esta consideración fue menor en quienes reportaron haber publicado algún artículo científico en comparación a aquellos que indicaron lo contrario (RP_a:0.23; IC95%:0.06-0.88) (Tabla 3).

Tabla 3. Factores asociados a la percepción de la validez científica de la homeopatía.

Variable	Percepción positiva de la validez científica de la homeopatía		Modelo crudo	Modelo ajustado *
	No	Sí		
	n (%)	n (%)		
Edad en años	<28	69 (74.2)	24 (25.8)	Ref
	28 a 29	44 (83.0)	9 (17.0)	0.66 (0.33-1.31)
	≥30	32 (76.2)	10 (23.8)	0.92 (0.48-1.76)
Sexo	Masculino	72 (82.8)	15 (17.2)	Ref
	Femenino	76 (73.1)	28 (26.9)	1.56 (0.89-2.73) 1.80 (1.03-3.16)
Lugar donde estudió el pregrado	Lima	90 (78.3)	25 (21.7)	Ref
	Otras ciudades del Perú	47 (77.0)	14 (23.0)	1.06 (0.59-1.88)
	Extranjero	9 (69.2)	4 (30.8)	1.42 (0.58-3.44)
Año en el que culminó sus estudios	Antes del 2014	68 (80.0)	17 (20.0)	Ref
	2014 al 2016	73 (75.3)	24 (24.7)	1.24 (0.71-2.15)
Ha publicado en una revista científica	No	114 (74.0)	40 (26.0)	Ref
	Sí	29 (93.5)	2 (6.5)	0.25 (0.06-0.98) 0.23 (0.06-0.88)
Se siente capacitado para realizar lectura crítica de artículos científicos	No	106 (75.7)	34 (24.3)	Ref
	Sí	38 (82.6)	8 (17.4)	0.72 (0.36-1.44)
En algún curso de pregrado le han enseñado sobre homeopatía	No	112 (79.4)	29 (20.6)	Ref
	Sí	36 (72.0)	14 (28.0)	1.36 (0.78-2.36)
En algún curso de postgrado le han enseñado sobre homeopatía	No	140 (77.8)	40 (22.2)	Ref
	Sí	8 (72.7)	3 (27.3)	1.23 (0.45-3.35)

RP: razones de prevalencia; Ref: categoría de referencia para la regresión.

* En el modelo ajustado solo se incluyeron las variables con p<0.20 en el modelo crudo: sexo y haber publicado en una revista científica.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Resumen de resultados

En la población evaluada, se encontró que cerca de dos tercios de los médicos habían escuchado alguna vez sobre la homeopatía. Entre ellos, aproximadamente uno de cada cinco consideró que la eficacia de esta terapia está científicamente probada, frecuencia que fue mayor entre las mujeres y menor entre aquellos que habían publicado algún artículo científico.

Percepciones sobre homeopatía

El 67.4% de los encuestados en la presente investigación reportó haber escuchado alguna vez sobre homeopatía, una cifra menor a la encontrada por Soós *et al.*¹⁷ en anestesiólogos y cirujanos de Hungría, donde el porcentaje fue 85.3%, y por Brambila-Tapia *et al.*¹⁶ en médicos investigadores, estudiantes de doctorado, especialistas y residentes de un centro universitario y un centro de investigación en México, donde el porcentaje fue 100%. Lo anterior puede deberse a que en esos países el uso de la homeopatía es más común o a que los médicos encuestados en dichos estudios tuvieron mayor experiencia profesional, pues los profesionales aquí incluidos eran médicos jóvenes.

No obstante, la frecuencia hallada en el presente estudio fue mayor a la reportada en otros estudios en Colombia: Urrego-Mendoza *et al.*¹⁸ encontraron que era del 21.4% en médicos docentes de una escuela de medicina de Bucaramanga, mientras que Sierra-Ríos *et al.*¹⁹ hallaron que era del 58.9% en médicos generales y especialistas de 37 hospitales públicos de Cundinamarca.

El 22.5% de los médicos aquí encuestados que han escuchado hablar sobre homeopatía considera que su eficacia está científicamente probada, una cifra que difiere un poco de la del estudio de Soós *et al.*,¹⁷ en donde el 17.8% de médicos especialistas (anestesiólogos y cirujanos trabajadores de clínicas universitarias, salas de cirugía y cuidados intensivos) encuestados a través de un cuestionario virtual en Hungría consideraron que este método terapéutico tiene fundamento científico, y las de Olchowska-Kotala & Barański,²⁴ quienes reportaron que el 38.9% de los médicos participantes de cursos de actualización profesional realizados por una organización local en Polonia cree que los pacientes pueden usar este tipo de medicina alternativa. Esta percepción podría deberse a que los médicos no tienen claro el concepto sobre evidencia científica en la homeopatía ni su respectiva actualización, o a que la información disponible está sesgada hacia los estudios que sí reportan beneficios. Por ello, resulta importante educar a los médicos respecto a la búsqueda y la evaluación de evidencias, incluyendo evaluación de la calidad y sesgo de publicación, dos grandes problemas que presentan los estudios de homeopatía.³⁻⁵

Con el análisis de las encuestas se evidenció que la percepción de que la eficacia de la homeopatía está científicamente probada fue mayor en mujeres. Este aspecto no fue posible compararlo con la literatura disponible, ya que no se encontró ningún antecedente específico para esta asociación; no obstante, en un estudio realizado con médicos que trabajaban con pacientes con alteraciones audiovestibulares en Reino Unido²⁵ y en

otro realizado en profesionales de la salud de México¹⁶ se encontró que la aceptación de la medicina alternativa y complementaria fue más frecuente en las mujeres.

A pesar de que la aceptación de la homeopatía no es lo mismo que una percepción positiva de la validez científica de su efectividad, son situaciones que podrían estar relacionadas. Sin embargo, es pertinente resaltar que el IC95% de la RPa obtenida es amplio, lo cual lo vuelve impreciso. Por lo tanto, se recomienda que se evalúe esta asociación en futuros estudios.

Los médicos que publicaron algún artículo científico consideraron con menor frecuencia que la eficacia de la homeopatía está científicamente probada, lo cual puede deberse a que quienes realizan y publican investigaciones se ven en la necesidad de leer sobre terapias médicas no probadas y mejorar su habilidad en lectura crítica de la evidencia,^{26,27} y a que los profesionales de la salud inmersos en la actividad científica tienen mayor conocimiento sobre evidencia científica, búsqueda bibliográfica y medicina basada en evidencias, lo cual les permite tener un pensamiento crítico y hacer una lectura crítica de la evidencia disponible sobre la homeopatía.

Implicancias

Los resultados de este estudio evidenciaron que un alto porcentaje de los médicos entrevistados no ha escuchado sobre homeopatía, y por tanto no están en capacidad de informar a sus pacientes sobre este tipo de medicina alternativa, aun cuando esta es una de las más usadas en el mundo.¹⁶

Del mismo modo, llama la atención que el 50% de los encuestados recomendaría la homeopatía en el futuro, a pesar de que solo el 26.2% refirió haber recibido clases sobre esta terapia durante el pregrado y que el 22.5% considera que su eficacia está científicamente probada. Lo anterior parece reflejar vacíos en la educación médica con respecto a terapias médicas alternativas y complementarias, además de una posible influencia de la educación no formal en la toma de decisiones del médico joven.

Para poder revertir esta situación, es importante que las escuelas de medicina fortalezcan las competencias en razonamiento crítico desde el pregrado, para lo cual deben realizar actividades como talleres de solución de problemas o de lectura crítica;^{28,29} asimismo, a partir de los resultados del presente estudio, se sugiere implementar estrategias para que los estudiantes publiquen artículos en revistas científicas.

En síntesis, una enseñanza sólida y enfocada en el pensamiento crítico podría formar médicos capaces de evaluar y cuestionar las diversas terapias no probadas, como la homeopatía, con base en la evidencia científica disponible,^{28,30,31} lo cual beneficiaría a la sociedad y a los pacientes.

Limitaciones

El presente estudio tuvo como limitaciones que la población evaluada no es representativa de los médicos generales de Perú, pues se trata de un grupo de profesionales que están pensando en realizar el residentado pronto y por tanto se han estado preparando académicamente para realizar el examen de ingreso; en ese sentido, es probable que en dicha preparación hayan

adquirido mayores competencias en pensamiento crítico en comparación con los no encuestados, por lo que la prevalencia de considerar que la eficacia de la homeopatía está científicamente comprobada puede haber sido subestimada.

Además, es importante mencionar que en la muestra analizada pocos participantes realizaron sus estudios de medicina fuera de Lima, donde varias escuelas de medicina ofrecen cursos de medicina alternativa,³² lo que puede explicar el alto porcentaje de participantes que reportaron haber escuchado algo sobre homeopatía. Por otro lado, el tamaño de la muestra pudo no ser lo suficientemente grande para encontrar valores estadísticamente significativos, razón por la cual se consideró un valor $p < 0.20$ en el modelo crudo para poder considerar alguna variable para el modelo ajustado. Finalmente, la forma de medir las variables fue a través de preguntas directas, un método usado en otros estudios, pero que no está formalmente validado.

Conclusión

Al evaluar un grupo de médicos generales de Perú que tienen pensado postularse al residentado, se encontró que el 22.5% de los médicos que habían escuchado sobre homeopatía consideró que la eficacia de esta terapia está científicamente comprobada. Lo anterior podría deberse a vacíos en la educación médica con respecto a terapias médicas alternativas y complementarias, así como a la influencia de la educación no formal en la toma de decisiones del médico joven.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Este estudio fue parcialmente financiado por el Colegio Médico del Perú, institución que financió las encuestas utilizadas.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. de Sagrera JE. La homeopatía. Offarm. 2006;25(4):86-91.
2. European Committee for Homeopathy (ECH). Homeopathy Definition. Evergem: ECH; 2017 [citado 2018 Feb 15]. Available from: <http://bit.ly/3bucPwi>.
3. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JAC, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. Lancet. 2005;366(9487):726-32. <http://doi.org/fkvf5s>.
4. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JRT, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2014;3:142. <http://doi.org/f6zxq6>.
5. Mathie RT, Ramparsad N, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JR, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2017;6(1):63. <http://doi.org/c8k7>.
6. Peckham EJ, Nelson EA, Greenhalgh J, Cooper K, Roberts ER, Agrawal A. Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;13(11):CD009710. <http://doi.org/c8k8>.
7. Coulter MK, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD005648. <http://doi.org/cktndk>.
8. Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. Br J Clin Pharmacol. 2002;54(6):577-82. <http://doi.org/d5r6nj>.
9. Banerjee K, Mathie RT, Costelloe C, Howick J. Homeopathy for allergic rhinitis: a systematic review. J Altern Complementary Med. 2017;23(6):426-44. <http://doi.org/c8k9>.
10. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of homeopathy: a systematic review of published case reports and case series. Int J Clin Pract. 2012;66(12):1178-88. <http://doi.org/f4dst2>.
11. Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, Ernst E. Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys. Clin Med. 2013;13(2):126-31. <http://doi.org/f4tmn3>.
12. Relton C, Cooper K, Viksveen P, Fibert P, Thomas K. Prevalence of homeopathy use by the general population worldwide: a systematic review. Homeopathy. 2017;106(2):69-78. <http://doi.org/gbjdj5>.
13. Rodrigues-Neto JF, Figueiredo MFS, de Faria AA. Prevalence of the use of homeopathy by the population of Montes Claros, Minas Gerais, Brazil. Sao Paulo Med J. 2009;127(6):329-34. <http://doi.org/bbphfn>.
14. Gentil LB, Robles ACC, Grossman S. Uso de terapias complementares por mães em seus filhos: estudo em um hospital universitário. Ciênc. saúde coletiva. 2010;15(Suppl 1):1293-9. <http://doi.org/fkggvv>.
15. Pecci C, Rivas MJ, Moretti CM, Raina G, Ramirez CZ, Diaz S, et al. Use of complementary and alternative therapies in outpatients with Parkinson's disease in Argentina. Mov Disord. 2010;25(13):2094-8. <http://doi.org/dbcjj2>.
16. Brambila-Tapia AJL, Rios-Gonzalez BE, Lopez-Barragan L, Saldaña-Cruz AM, Rodríguez-Vazquez K. Attitudes, Knowledge, Use, and Recommendation of Complementary and Alternative Medicine by Health Professionals in Western Mexico. Explore (NY). 2016;12(3):180-7. <http://doi.org/c8mb>.
17. Soós SÁ, Jeszenő N, Darvas K, Harsányi L. Complementary and alternative medicine: attitudes, knowledge and use among surgeons and anaesthesiologists in Hungary. BMC Complement Altern Med. 2016;16(1):443. <http://doi.org/f89wd5>.
18. Urrego-Mendoza DZ, Ángel-Macías MA, Serrano RS. Conocimiento, actitud y aceptación acerca de la medicina alternativa, en los médicos-profesores de la Escuela de Medicina de la Universidad Industrial de Santander. Revista Salud UIS. 2014;44(1):45-55.
19. Sierra-Ríos SP, Urrego-Mendoza DZ, Jaime-Jaimes JD. Conocimientos, actitudes y prácticas acerca de la medicina alternativa en médicos vinculados a hospitales públicos de Cundinamarca, Colombia. Rev Salud Pública. 2012;14(3):478-90.
20. Taype-Rondan A, Alarcon-Ruiz CA, Zafra-Tanaka JH, Rojas-Vilar FJ. Factores asociados al ingreso económico, carga laboral y clima laboral en un grupo de médicos generales jóvenes en Perú. Acta. méd Peru. 2018;35(1):6-13.
21. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Lima: Editorial del Colegio Médico del Perú; 2018 [cited 2018 Nov 14]. Available from: <http://bit.ly/2T3ffdd>.

22. Zevallos-Morales A, Taype-Rondán A. Terapias pseudocientíficas ofrecidas por EsSalud. Lima: Científicos.pe; 2017 [citado 2018 Nov 14]. Available from: <http://bit.ly/32e8R77>.
23. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013.
24. Olchowska-Kotala A, Barański J. Polish physicians' attitudes to complementary and alternative medicine. Complement Ther Med. 2016;27:51-7. <http://doi.org/f8285x>.
25. Crundwell G, Baguley DM. Attitudes towards and personal use of complementary and alternative medicine amongst clinicians working in audiovestibular disciplines. J Laryngol Otol. 2016;130(8):730-3. <http://doi.org/f86dxw>.
26. Palacios-Celi M, Moran-Ortiz J. Ordenando la política de auspicios académicos del Colegio Médico del Perú. Acta Med Peru. 2016;33(2):157-8.
27. Zevallos-Morales A, Quiñones-Laveriano DM, Taype-Rondan A. Cursos de terapias pseudocientíficas auspiciados por el Colegio Médico del Perú. Acta Med Peru. 2016;33(2):155-6.
28. Huang GC, Lindell D, Jaffe LE, Sullivan AM. A multi-site study of strategies to teach critical thinking: 'why do you think that?'. Med Educ. 2016;50(2):236-49. <http://doi.org/f87xwp>.
29. Huang GC, Newman LR, Schwartzstein RM. Critical Thinking in Health Professions Education: Summary and Consensus Statements of the Millennium Conference 2011. Teach Learn Med. 2014;26(1):95-102. <http://doi.org/c8m4>.
30. Moseley D, Elliott JG, Gregson M, Higgins SE. Thinking skills frameworks for use in education and training. Br Educ Res J. 2005;31(3):367-90. <http://doi.org/cb54ds>.
31. Rowe MP, Gillespie BM, Harris KR, Koether SD, Shannon LJ, Rose LA. Redesigning a General Education Science Course to Promote Critical Thinking. CBE Life Sci Educ. 2015;14(3). <http://doi.org/gfdcm3>.
32. Santiago B, García-Navarrete N, Mariños-Claudet A, Pinzón-Gómez R, Huacho-Rojas J, Valer-Villanueva S. Medicina Alternativa y Complementaria: Una necesidad en la Educación Médica de Pregrado en el Perú. Rev Cuerpo Méd HNAAA. 2014;7(4):56-7.

Efectos del tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante sobre los volúmenes pulmonares en mujeres con cáncer de mama en Talca, Chile

Effects of concurrent chemotherapy and radiotherapy on lung volumes in women with breast cancer living in Talca, Chile

Washington Valverde-Ampai¹, Gonzalo Palma-Rozas², Daniel Conei^{3,4} Gabriel Nasri Marzuca-Nassr⁵, Paul Medina-González⁶, Máximo Escobar-Cabello⁶, Mariano del Sol³, Rodrigo Muñoz-Cofré³

¹ Universidad Finis Terrae - Facultad de Medicina - Magíster en Fisiología Clínica del Ejercicio - Santiago de Chile - Chile.

² Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica - Santiago de Chile - Chile.

³ Universidad de La Frontera - Facultad de Medicina - Doctorado en Ciencias Morfológicas - Temuco - Chile.

⁴ Universidad de Aysén - Departamento de Ciencias de la Salud - Coyhaique - Chile.

⁵ Universidad de La Frontera - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Temuco - Chile.

⁶ Universidad Católica del Maule - Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento de Kinesiología - Talca - Chile.

Correspondencia: Rodrigo Muñoz-Cofré. Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Francisco Salazar 1145. Teléfono: +56 45 2325571. Temuco. Chile. Correo electrónico: rodrigomunozcofre@gmail.com.

Resumen

Introducción. El cáncer de mama (CM) es la enfermedad crónica no transmisible más frecuente y letal en mujeres. La información disponible sobre el impacto de sus diversos tratamientos en el sistema respiratorio es controvertida.

Objetivo. Determinar el efecto del tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante en los volúmenes pulmonares de un grupo de mujeres con CM en Talca, Chile.

Materiales y métodos. Estudio de casos y controles. La muestra ($n=22$) se dividió en dos grupos: control ($n=11$) y con CM ($n=11$). Para medir la capacidad vital forzada, los volúmenes pulmonares y la resistencia de las vías aéreas, se usó la prueba de plethysmografía corporal. Para determinar la normalidad de los datos, se usó la prueba Shapiro-Wilks y, según sus resultados, se utilizó la prueba de t-Student o la de U de Mann-Whitney; se consideró un nivel de significancia de $p<0.05$.

Resultados. Los flujos ventilatorios no presentaron diferencias significativas entre los dos grupos, mientras que los volúmenes pulmonares en el grupo con CM experimentaron una disminución significativa en las variables capacidad inspiratoria (CI) y volumen residual (VR) ($p<0.05$).

Conclusión. Las mujeres con CM y que fueron tratadas con quimioterapia y radioterapia concomitante experimentaron una disminución en su CI y su VR en comparación con el grupo control, lo que podría impactar su calidad de vida.

Palabras clave: Cáncer de mama; Radioterapia; Capacidad inspiratoria; Volumen residual (DeCS).

Abstract

Introduction: Breast cancer (BC) is the most frequent and lethal chronic non-communicable disease in women, and available information on the impact that the different treatments for BC have on the respiratory system is controversial.

Objective: To determine the effect of concurrent chemotherapy and radiotherapy on lung volumes in a group of women with BC living in Talca, Chile.

Material and methods: Case-control study. The sample ($n=22$) was divided into two groups: control ($n=11$) and BC ($n=11$). A whole body plethysmography test was used to measure participants' forced vital capacity, lung volumes, and airway resistance. The Shapiro-Wilks test was used to determine the normality of data, and, according to the result of this test, the Student's t test or the Mann-Whitney U test were used. A significance level of $p<0.05$ was considered.

Results: Ventilatory flows showed no significant differences between both groups, while lung volumes in the BC group experienced a significant decrease in the inspiratory capacity (IC) and residual volume (RV) variables ($p<0.05$).

Conclusion: Compared to the CG, the women with BC who received concurrent chemotherapy and radiotherapy experienced a reduction of their IC and RV, which could affect their quality of life.

Keywords: Breast Cancer; Radiotherapy; Inspiratory Capacity; Residual Volume (MeSH).

Valverde-Ampai W, Palma-Rozas G, Conei D, Marzuca-Nassr GN, Medina-González P, Escobar-Cabello, et al. Efectos del tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante sobre los volúmenes pulmonares en mujeres con cáncer de mama en Talca, Chile. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):222-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73402>

Introducción

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad crónica no transmisible que se da por el crecimiento anormal de células epiteliales en conductos o lobulillos mamarios. Dentro de la diversidad de agentes causales se reconocen factores genéticos, familiares y conductuales.¹

Según la Organización Mundial de la Salud,² el CM es el cáncer más frecuente y letal en mujeres a nivel mundial. Según esta misma organización, para 2012 sus tasas de prevalencia, mortalidad e incidencia por cada 100 000 mujeres fueron 43.3, 12.9 y 47.8, respectivamente. En Suramérica y en específico en Chile la situación fue similar, pues se registró una incidencia de 57.1 y 46.3 por cada 100 000 mujeres, respectivamente, y una mortalidad de 15.8 y 16.5 por cada 100 000 mujeres, respectivamente.²

Dado el anterior panorama, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son pilares fundamentales para reducir la tasa de mortalidad de CM.³ En cuanto a tratamientos, estos pueden ser de carácter local o sistémico.

El objetivo del tratamiento local es tratar el tumor sin comprometer el resto del cuerpo, para lo cual se puede recurrir a la cirugía (mastectomía parcial o radical, con o sin linfadenectomía) o a la radioterapia, que es una forma eficaz de destruir las células cancerosas a través de la aplicación externa o interna (braquiterapia) de rayos gamma.⁴

Pese a ser un tratamiento localizado, se describen ciertos efectos secundarios a causa de la radioterapia, tales como edematización mamaria, enrojecimiento de la piel en el área tratada, disnea, entre otros.⁵ De igual forma, se han observado efectos sobre el sistema respiratorio, como por ejemplo en casos de radioterapia post mastectomía en donde parte del pulmón se encuentra expuesto a la radiación y esta puede producir toxicidad pulmonar, que a su vez puede ocasionar neumonitis aguda, fibrosis tardía y/o daño en la barrera hemato-alveolar, teniendo así un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes. Con la implementación de este tratamiento también se ha observado una disminución en la función pulmonar en relación a la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO).^{6,7}

Theuws *et al.*⁸ también estudiaron los efectos adversos del tratamiento local del CM y observaron una relación directa entre la reducción de la función pulmonar y la dosis media de radiación sobre el tórax dentro de los primeros nueve meses luego de la irradiación en esta parte del cuerpo; sin embargo, estos resultados pudieron haber sido influenciados por la quimioterapia y el hábito tabáquico.⁹

Por otra parte, el tratamiento sistémico consiste en la administración de medicamentos vía oral o endovenosa para alcanzar las células cancerosas en cualquier parte del cuerpo; dentro de este tipo de tratamiento se encuentra la terapia hormonal, la dirigida y la quimioterapia.¹⁰ Esta última consiste en el suministro de un grupo de medicamentos con efecto sistémico donde destacan el paclitaxel, la ciclofosfamida, el carboplatino y la doxorubicina. Estos, por su acción, tienen una diversidad de efectos secundarios como caída del cabello, náuseas, vómitos, supresión de la médula

ósea, aumento de la probabilidad de infecciones, diarrea y fatiga,⁵ y desde el punto de vista respiratorio pueden generar disnea, malestar psíquico, insomnio e inactividad debido a cambios en las fibras musculares tipo I y la DLCO.¹¹

Considerando que en algunos casos la quimioterapia y la radiación se complementan en el tratamiento contra el CM, el cambio de fibras musculares producido por la quimioterapia y sus efectos quimiotóxicos sobre el sistema respiratorio se sumarian a los trastornos volumétricos propios de la radioterapia. Por ende, se hipotetiza que las pacientes con CM tratadas con quimioterapia y radioterapia concomitante tienen una menor función pulmonar en relación a mujeres sin esta patología. Así, el objetivo de la presente investigación fue determinar el efecto del tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante en los volúmenes pulmonares de mujeres con CM de Talca, Chile.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles donde se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia de las participantes según los criterios de inclusión y exclusión.

Participantes

En la investigación participaron 28 mujeres de la ciudad de Talca, las cuales fueron divididas en dos grupos: control (GC) y con CM (GCM), ambos formados por 11 mujeres ya que se excluyeron 4 por tener diagnóstico de diabetes *mellitus* y 2 por ser consumidoras de tabaco. Las pacientes del GC fueron seleccionadas del Servicio de Geriatría del Hospital de Talca, a donde asistían al programa Control Sano Preventivo del Ministerio de Salud de Chile, y las del GCM se seleccionaron del Servicio de Oncología de la misma institución de salud; estas últimas debían tener diagnóstico de CM y debían estar en tratamiento de radioterapia y quimioterapia concomitantes.

Las variables de confusión (edad, peso, altura e índice de masa corporal (IMC)) se contrastaron mediante método estadístico para determinar diferencias entre los grupos y asegurar su comparabilidad. Los criterios de inclusión fueron: ser mujer, tener diagnóstico de CM en etapas IIA a IIIC y estar en tratamiento farmacológico al día, mientras que los de exclusión fueron: tener enfermedad respiratoria crónica o aguda al momento de la evaluación, tener hábito tabáquico, haber sido diagnosticada con diabetes *mellitus* y evidenciar deformidades en la caja torácica (Figura 1).

Las pacientes del GCM presentaban mastectomía radical bilateral o unilateral y estaban en tratamiento adyuvante; la quimioterapia la habían empezado dos semanas luego de la mastectomía y la radioterapia a las seis semanas de este procedimiento.

La medición de la CVF, los volúmenes pulmonares y la resistencia de las vías aéreas se realizó seis meses después de la última radioterapia mediante la prueba de pletismografía.

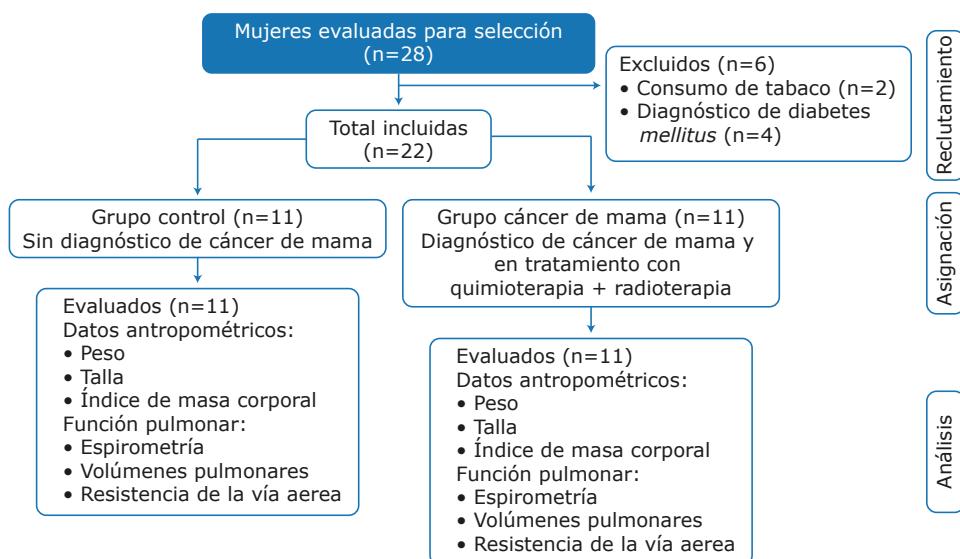


Figura 1. Flujograma de reclutamiento y mediciones del grupo control y del de pacientes con cáncer de mama.

Fuente: Elaboración propia.

Consideraciones éticas

El presente estudio forma parte de un macro proyecto de evaluación de valores de normalidad de la función pulmonar en pacientes de Talca, respetó los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki¹² y fue aprobado por el Comité de Ética Científica de la Universidad Católica del Maule según acta No. 23 del 31 de agosto de 2016; asimismo, se contó con el consentimiento informado de todas las participantes.

Evaluación de la función pulmonar

Primero se registró la edad, la talla y el peso corporal de las pacientes y se les solicitó estar en reposo durante 10 minutos. Al concluir los 10 minutos se midió la presión respiratoria y el volumen respiratorio de todas las participantes con un pleitismógrafo corporal Mediographics modelo PlatinumElite DL®. Esta medición fue realizada por un evaluador capacitado de acuerdo a los estándares de la American Society Thorax (ATS).

Capacidad vital forzada

Para medir la capacidad vital forzada, las pacientes, en posición sedente y con el neumotacógrafo ubicado en su boca, debían respirar por cinco ciclos a volumen corriente e inmediatamente después realizar una inspiración máxima seguida de una espiración máxima forzada de seis segundos. El valor seleccionado fue el mayor de tres maniobras aceptables y reproducibles.¹³

Volúmenes ventilatorios

En la medición de los volúmenes ventilatorios las pacientes tenían que asegurarse que el neumotacógrafo estuviera adosado a su boca y con las manos debían bloquear la musculatura facial durante toda la prueba. Segundo a esto, se les solicitó ventilar a volumen corriente por 4 ciclos y se les indicó "jadear suavemente"

a una frecuencia de 60 por minuto, movilizando así de 50 mL a 60 mL de volumen de aire. El obturador se activó durante 3 segundos y se les pidió que realizaran una inspiración máxima seguida por una espiración forzada hasta el volumen residual (VR).¹⁴

Medición de la presión inspiratoria y espiratoria máxima

La medición de ambas presiones se realizó con las pacientes sedentes y utilizando unas pinzas nasales y un neumotacógrafo, el cual se ubicó en la boca para que ventilaran cinco ciclos respiratorios a volumen corriente. Para la presión inspiratoria máxima (PIM) las pacientes realizaron una espiración máxima, se bloqueó el neumotacógrafo y se solicitó una inspiración máxima, mientras que para la presión espiratoria máxima (PEM) las pacientes debían realizar una inspiración máxima seguida de una espiración máxima. En ambas pruebas se escogió el valor mayor de tres maniobras aceptables y reproducibles según norma ATS.¹⁵

Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism 6® y los datos se presentaron en media y desviación estándar. En primer lugar, y mediante la prueba Shapiro-Wilks, se determinó la normalidad de los datos, y a partir de estos resultados se utilizaron las pruebas t-Student o U de Mann-Whitney para comparar los dos grupos; se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Resultados

De las 28 pacientes seleccionadas, 22 cumplieron con los criterios de inclusión para ser parte del estudio (11 para el GC y 11 para el GCM). Se excluyeron 2 participantes por hábito tabáquico y 4 por tener diagnóstico de diabetes mellitus (Figura 1). No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto a edad, peso, altura e IMC (Tabla 1), ni en los flujos pulmonares

durante la evaluación de la función pulmonar (Tabla 2). Por el contrario, los volúmenes pulmonares experimentaron diferencias significativas en las variables capacidad inspiratoria (CI) (GC: 2.66 ± 0.36 litros (L) vs. GCM: 2.16 ± 0.62 L) y VR (GC: 2.69 ± 0.57 L vs. GCM: 2.20 ± 0.97 L) ($p < 0.05$ en ambos grupos) (Tabla 3). Las características específicas y de tratamiento del GCM se presentan en la Tabla 4.

Tabla 1. Caracterización de la población estudiada.

Características	Grupo control	Grupo cáncer de mama	Valor p
Edad (años)	55±5	58±12	0.078
Peso (kg)	69.02±11.49	67.73±8.73	0.242
Altura (cm)	154.86±5.53	154.73±7.38	0.958
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.69±4.09	28.43±4.03	0.152

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Descripción de los flujos pulmonares.

Variable	Grupo control (n=11)	Grupo cáncer de mama (n=11)	Valor p
CVF (L)	3.14±0.30	2.66±0.85	0.324
VEF1 (L)	2.55±0.20	2.14±0.74	0.093
VEF1/CVF (%)	81.36±5.03	80.64±8.16	0.803
FEF 25 (L/s)	5.12±0.83	4.81±1.51	0.554
FEF 75 (L/s)	1.14±0.35	0.89±0.44	0.149
FEF 25-75 (L/s)	2.66±0.56	2.25±1.06	0.270
FEF máx (L/s)	5.88±0.97	5.35±1.64	0.372
CVIF (L)	2.99±0.41	2.55±0.79	0.122

CVF: capacidad vital forzada; VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VEF1/CVF: relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y capacidad vital forzada; FEF 25: flujo espiratorio forzado al 25% de la capacidad vital forzada; FEF 75: flujo espiratorio forzado al 75% de la capacidad vital forzada; FEF 25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada; FEF máx: flujo espiratorio forzado máximo; L/s: litros por segundos; CVIF: capacidad vital inspiratoria forzada; L: litros; s: segundos.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Descripción de los volúmenes y presiones pulmonares.

Variable	Grupo control (n=11)	Grupo cáncer de mama (n=11)	Valor p
CVL (L)	3.10±0.32	2.78±0.85	0.488
CI (L)	2.66±0.36	2.16±0.62	0.012
VRE (L)	0.43±0.26	0.62±0.41	0.327
VGT (L)	3.11±0.55	2.82±0.97	0.087
VR (L)	2.69±0.57	2.20±0.97	0.015
CPT (L)	5.77±0.70	4.97±1.30	0.090
VR/CPT	46.00±5.42	44.45±12.82	0.716
RAW (cmH ₂ O/L/s)	1.17±0.68	1.76±1.82	0.761
GAW (L/s/cmH ₂ O)	1.17±0.69	1.04±0.63	0.646
sRAW (cmH ₂ O*s)	4.39±2.68	5.08±4.94	0.760
sGAW (1/cmH ₂ O*s)	0.33±0.22	0.33±0.21	0.834
PIM (-cmH ₂ O)	89.18±36.72	68.64±30.72	0.170
PEM (cmH ₂ O)	87.00±19.31	73.55±34.38	0.271

CVL: capacidad vital lenta; CI: capacidad inspiratoria; VRE: volumen de reserva espiratoria; VGT: volumen de gas torácico; VR: volumen residual; CPT: capacidad pulmonar total; L: litros; VR/CPT: volumen residual por capacidad pulmonar total; RAW: resistencia de la vía aérea; GAW: conductancia de la vía aérea; sRAW: resistencia específica de la vía aérea; sGAW: conductancia específica de la vía aérea; PIM: presión inspiratoria máxima; PEM: presión espiratoria máxima; cmH₂O/L/s: centímetros de agua por litros por segundos; L/s/cmH₂O: litros por segundos por centímetros de agua; cmH₂O/s: centímetros de agua por segundos; 1/cmH₂O/s: un centímetro de agua por segundo.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Caracterización de las pacientes del grupo cáncer de mama.

Características		n (%)
Origen cáncer	Mama izquierda	4 (36)
	Mama derecha	5 (46)
	Mama bilateral	2 (18)
Etapa cáncer	II A	3 (27)
	II B	3 (27)
	III A	3 (27)
	III B	1 (9,5)
	III C	1 (9,5)
Quimioterapia (media miligramos/dosis/ciclo)	Doxorrubicina	97/4/4
	Ciclofosfamida	984/4/4
	Paclitaxel	131/11/4
Radioterapia (radiación/sesiones)	Dosis	50 Gy/25

Gy: Gray.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, en el GCM se identificó una disminución significativa de la CI y del VR en comparación con el GC, en donde se observaron resultados normales en todos los parámetros de acuerdo con Knudson *et al.*¹⁶ y Roca *et al.*¹⁷

Verbanck *et al.*¹⁸ realizaron una investigación en pacientes con CM, mastectomizadas y en tratamiento adyuvante estandarizado, en el cual midieron los parámetros respiratorios tres meses después de la última sesión de radioterapia y encontraron que la capacidad pulmonar total se reduce significativamente en este tipo de pacientes, pues la radioterapia, parte importante del tratamiento, induce un patrón restrictivo y, por tanto, disnea, lo que a su vez disminuye la calidad de vida.¹⁸

De acuerdo con lo anterior, se espera que la función pulmonar sufra diversas alteraciones luego de la irradiación debido a la pérdida de neumocitos (agentes tensioactivos) y a la aparición de edema en la membrana basal.¹⁹

Este patrón restrictivo de las vías aéreas se caracteriza por una disminución de los volúmenes pulmonares y las capacidades pulmonares. Capacidades dentro de las que se encuentra la CI, la cual se define como la máxima cantidad de aire que puede ser inhalada desde la capacidad residual funcional²⁰ y tiene una relación directa con la práctica de ejercicio físico. Los resultados aquí encontrados indican una disminución significativa en la CI de las pacientes del GCM en comparación al GC, lo cual difiere del estudio de Travers *et al.*,²¹ en donde se demostró que no existían diferencias significativas en la CI de pacientes con CM, con y sin disnea, en comparación con el grupo control. Si bien la muestra de dicho estudio era similar en cuanto a rango etario, IMC, etapa del cáncer de mama y tratamiento, allí se incluyeron personas con hábito tabáquico.

Por otro lado, O’Donnell *et al.*²² midieron el comportamiento del VO₂máx y la función pulmonar en un grupo de pacientes con CM y encontraron una disminución significativa en la CI respecto al grupo control. Ahora bien, en la muestra de dicha investigación se incluyeron pacientes con estadio IV de CM y hormonoterapia,

variables que no fueron contempladas en el presente estudio. Al respecto, en estos pacientes se sabe que existe muerte celular y edema de la membrana basal, cambios que se manifiestan entre 4 a 6 semanas luego de la irradiación y generan fibrosis pulmonar.

Por su parte, Abratt *et al.*²³ reportaron que la radiación provoca muerte celular y reemplazo del tejido pulmonar por tejido fibroso, lo cual es mediado por el factor de crecimiento transformante β y la fibronectina. Este tejido reduce el tiempo respiratorio y, por consiguiente, disminuye los volúmenes pulmonares y causa disnea,²³ lo que sería la posible causa de la disminución de la CI.

Lo anterior es respaldado por los resultados de la presente investigación, los cuales muestran que no existieron diferencias significativas en la PIM entre ambos grupos. Pese a esto, existe la posibilidad de que las pacientes no perciban estos cambios en una primera etapa a expensas de una compensación con el pulmón que no recibe irradiación.¹⁹

La importancia de la CI radica en el papel que juega durante el ejercicio y a que el aumento de la demanda ventilatoria se sostiene gracias a esta, por lo que su disminución se relaciona con una baja en el consumo máximo de oxígeno durante una prueba de esfuerzo máximo y con un incremento de la disnea (medida por la escala de Borg) en la prueba de caminata de 6 minutos.²⁴ Esto concuerda con lo reportado por O’Donell *et al.*,²² quienes demostraron que el pico de la CI en un ejercicio incremental es significativamente menor en pacientes con CM en relación al grupo control. Siguiendo esta línea, la aparición de disnea y fatiga en el CM estaría explicado, en parte, por la disminución de la CI.

Por otra parte, el VR de las pacientes con CM mostró una disminución significativa en relación al GC, a diferencia de lo descrito por Travers *et al.*,²¹ quienes observaron que no hubo diferencias significativas para esta variable entre pacientes con CM, con y sin disnea, y el grupo control. Del mismo modo, O’Donnell *et al.*,²² también en un grupo de pacientes con CM, midieron el comportamiento del VO₂máx y de la función pulmonar y no encontraron diferencias significativas en el VR de estas pacientes versus el grupo control. Estas discrepancias son atribuibles al consumo de tabaco.

En los dos estudios antes citados^{21,22}, las participantes tanto del grupo control como del experimental declararon consumir tabaco, sustancia que modifica el VR.²⁴ En este sentido, las células que componen el espacio alveolar son los neumocitos tipo I y II y las células endoteliales, las cuales están en contacto directo con la red capilar. Respecto a los neumocitos, estos liberan surfactante pulmonar para prevenir el colapso alveolar en la inspiración, por lo que la disminución de esta sustancia provoca atelectasias, tracción parenquimatosa y, en algunos casos, mediastino. Estos trastornos son visualizados a través de imágenes radiológicas post-irradiación, en ocasiones en ambos campos pulmonares, y la mayoría de los casos van acompañados de sintomatología clínica como tos, disnea, fatiga y pérdida de peso.²⁵ En este contexto, el VR protege a los pulmones de dichos colapsos²⁶ y en el caso de desórdenes restrictivos, como los derivados del CM, disminuye esencialmente para mantener un equilibrio en la presión interna de los alvéolos, aspecto vital para que los pulmones puedan mantener su actividad.

Limitaciones

Las pacientes no contaron con evaluación de disnea y actividad física para determinar su relación con la CI. Del mismo modo, la ausencia de registros imagenológicos impidió confirmar la evidencia existente (correlación entre la disminución del VR y el colapso alveolar).^{27,28} Por último, los resultados debieron ser analizados con especial cuidado, ya que por motivos éticos no existió un grupo con CM sin tratamiento.

Conclusiones

Los hallazgos del presente estudio permiten afirmar que las mujeres con CM tratadas con quimioterapia y radioterapia concomitante experimentaron una disminución de la CI y el VR en relación al GC, lo que podría impactar su bienestar y calidad de vida, ya que estas variables son un reflejo de las cualidades funcionales y estructurales del sistema respiratorio, respectivamente.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. American Cancer Society. Acerca del cáncer de seno. Georgia: American Cancer Society [cited 2019 Jul 22]. Available from: <https://bit.ly/2Y0M93t>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al., editors. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. Lyon: World Health Organization; 2012 [cited 2017 Jun 5]. Available from: <http://bit.ly/2Pogh2l>.
3. Natal C, Caicoya M, Prieto M, Tardón A. Incidencia de cáncer de mama en relación con la participación en un programa de cribado poblacional. Med Clin (Barc). 2015;144(4): 156-60. <http://doi.org/f2zdx7>.
4. Roganovic D, Djilas D, Vujnovic S, Pavic D, Stojanov D. Breast MRI, digital mammography and breast tomosynthesis: Comparison of three methods for early detection of breast cancer. Bosn J Basic Med Sci. 2015;15(4):64-8. <http://doi.org/c8nv>.
5. American Cancer Society. Radiación para el cáncer de seno. Georgia: American Cancer Society [cited 2017 Jul 05]. Available from: <https://bit.ly/2StZxHl>.
6. Krengli M, Sacco M, Loi G, Masini L, Ferrante D, Gambaro G, et al. Pulmonary changes after radiotherapy for conservative treatment of breast cancer: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(5):1460-7. <http://doi.org/cf9xsb>.
7. AlSaeed EF, Balaraj FK, Tunio MA. Changes in pulmonary function tests in breast carcinoma patients treated with locoregional post-mastectomy radiotherapy: results of a pilot study. Breast Cancer. 2017;9:375-81. <http://doi.org/c8n3>.
8. Theuwis JC, Kwa SL, Wagenaar AC, Seppenwoolde Y, Boersma LJ, Damen EM, et al. Prediction of overall pulmonary function loss in relation to the 3-D dose distribution, for patients with breast cancer and malignant lymphoma. Radiother Oncol. 1998;49(3):233-43. <http://doi.org/c797v3>.
9. Spyropoulou D, Leotsinidis M, Tsiamita M, Spiropoulos K, Kardamakis D. Pulmonary function testing in women with breast cancer treated with radiotherapy and chemotherapy. In Vivo. 2009;23(5):867-71.
10. Diaby V, Tawk R, Sanogo V, Xiao H, Montero AJ. A review of systematic reviews of the cost-effectiveness of hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2015;151(1):27-40. <http://doi.org/f689zd>.
11. Dimopoulos I, Galani H, Dafni U, Samakovli A, Roussos C, Dimopoulos MA. A prospective study of pulmonary function in patients treated with paclitaxel and carboplatin. Cancer. 2002;94(2):452-8. <http://doi.org/c3272m>.
12. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013 [cited 2017 Jul 6]. Available from: <https://bit.ly/2rJdF3M>.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-338. <http://doi.org/d84pzt>.
14. Sociedad Española de Neumología y cirugía torácica (SEPAR). Manual SEPAR de procedimientos. Modulo 3. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Madrid: Luzán ediciones; 2002.
15. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(4):518-624. <http://doi.org/czpfvd>.
16. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The Maximal Expiratory Flow-Volume Curve: Normal Standards, Variability, and Effects of Age. Am Rev Respir Dis. 1976;113(5):587-600.
17. Roca J, Burgos F, Barberá JA, Sunyer J, Rodríguez-Roisin R, Castellsague J, et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. Respir Med. 1998;92(3):454-60. <http://doi.org/bwk7w9>.
18. Verbanck S, Hanon S, Schuermans D, Van Parijs H, Vinh-Hung V, Miedema G, et al. Small airways function in breast cancer patients before and after radiotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2012;135(3):857-65. <http://doi.org/c8n8>.
19. dos Santos DE, Rett MT, Mendonça ACR, Bezerra TS, Santana JM, Silva JWM. Efeito da radioterapia na função pulmonar e na fadiga de mulheres em tratamento para o câncer de mama. Fisioter Pesq. 2013;20(1):50-5. <http://doi.org/c8pb>.

20. Clayton N. Lung function made easy: assessing lung size. *Chron Respir Dis.* 2007;4(3):151-7. <http://doi.org/cq6dw6>.
21. Travers J, Dudgeon DJ, Amjadi K, McBride I, Dillon K, La-veneziana P, et al. Mechanisms of exertional dyspnea in patients with cancer. *J Appl Physiol.* 2008;104(1):57-66. <http://doi.org/cn4q9s>.
22. O'Donnell DE, Webb KA, Langer D, Elbehairy AF, Neder JA, Dudgeon DJ. Respiratory Factors Contributing to Exercise Intolerance in Breast Cancer Survivors: A Case-Control Study. *J Pain Symptom Manage.* 2016;52(1):54-63. <http://doi.org/f8xr9h>.
23. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P. Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):167-77. <http://doi.org/bvh3vx>.
24. Casanova-Macario C, Celli BR. ¿Debemos tener en cuenta la capacidad inspiratoria? *Arch Bronconeumol.* 2007;43(5):245-7. <http://doi.org/dg78qd>.
25. Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of Breast-cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18(3):229-35. <http://doi.org/bng98v>.
26. Flesch JD, Dine CJ. Lung Volumes Measurement, Clinical Use, and Coding. *Chest.* 2012;142(2):506-10. <http://doi.org/c8pc>.
27. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, et al. Body plethysmography—its principles and clinical use. *Respir Med.* 2011;105(7):959-71. <http://doi.org/ff3zcc>.
28. Luhti MF. The physiological basis and clinical significance of lung volume measurements. *Multidiscip Respir Med.* 2017;12(3):1-12. <http://doi.org/f9p72b>.



Revista de la Facultad de Medicina

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.70493>

Recibido: 16/02/2018. Aceptado: 09/07/2018

Empatía en estudiantes de medicina de la Universidad del Norte, Colombia. Comparación de dos grupos (2012 y 2015)

Empathy among medical students at Universidad del Norte, Colombia. Comparison of two groups (2012 and 2015)

Luz Marina Alonso-Palacio¹, Ana Liliana Ríos-García¹, Marco Cervantes¹, Carlos Arcila-Calderón², Jesús Alonso-Cabrera¹, Michelle Brown-Ríos³, Víctor Patricio Díaz-Narváez⁴

¹ Universidad del Norte - División de Ciencias de la Salud - Departamento de Salud Pública - Barranquilla - Colombia.

² Universidad de Salamanca - Facultad de Ciencias Sociales - Departamento de Sociología y Comunicación - Salamanca - España.

³ Universidad del Norte - División de Humanidades - Programa de Psicología - Barranquilla - Colombia.

⁴ Universidad Andres Bello - Facultad de Odontología - Departamento de Investigaciones - Santiago de Chile - Chile.

Correspondencia: Luz Marina Alonso-Palacio. Departamento de Salud Pública, División de Ciencias de la Salud, Universidad del Norte.

Km 5 vía Puerto Colombia, bloque E, piso 3, oficina: 6-E. Teléfono: +57 5 3509509, ext.: 4287; celular: +57 3004469906. Correo electrónico: lmalonso@uninorte.edu.co.

Resumen

Introducción. La empatía es un elemento importante en la relación médico-paciente, por lo que la formación en empatía de los estudiantes de medicina debe ser un objetivo permanente de los programas universitarios.

Objetivo. Determinar si las actividades académicas de formación en empatía médica implementadas en la Universidad del Norte en 2013 produjeron cambios significativos en los estudiantes de medicina matriculados en 2015 respecto a los matriculados en 2012.

Materiales y métodos. Estudio transversal realizado en 934 estudiantes de Medicina de la Universidad del norte (426 hombres y 508 mujeres) matriculados en 2015 a los que se les aplicó la versión en español de la escala de empatía médica de Jefferson. Por su parte, el grupo de comparación estuvo conformado por 345 estudiantes de medicina (106 hombres y 239 mujeres) matriculados en 2012 en la misma universidad. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) y se evaluaron las diferencias entre los años académicos y entre género, así como las interacciones entre estos dos factores.

Resultados. Aunque en general no se encontraron diferencias significativas en las tres dimensiones evaluadas ($p>0.05$) para los dos grupos, sí se observaron diferencias significativas en las preguntas 4, 17 y 20, correspondientes a la dimensión Toma de perspectiva, y en la pregunta 6, correspondiente a la dimensión Ponerte en el lugar del otro ($p<0.05$), ya que las medias de puntaje fueron mayores en la cohorte de 2012.

Conclusión. Las actividades de formación en empatía establecidas en el plan de estudios del programa de medicina no produjeron cambios significativos, por lo que es necesario evaluar y perfeccionar tanto los contenidos del currículo, como los procesos de enseñanza-aprendizaje relacionados con la formación en empatía del programa de Medicina de la Universidad del Norte (Barranquilla, Colombia).

Palabras clave: Estudiantes de medicina; Salud; Empatía; Comportamiento (DeCS).

Abstract

Introduction: Empathy is an important component of the doctor-patient relationship, so the provision of empathy training to medical students must be a permanent goal of MD programs.

Objective: To determine whether the academic medical empathy training activities implemented at Universidad del Norte in 2013 resulted in significant changes in medical students enrolled in 2015 compared to those enrolled in 2012.

Materials and methods: Cross-sectional study conducted on 934 medical students (426 men and 508 women) enrolled at Universidad del Norte in 2015 who were administered the Spanish version of the Jefferson Scale of Empathy. The comparison group consisted of 345 medical students (106 men and 239 women) enrolled in 2012 at the same university. An analysis of variance (ANOVA) was performed and differences between academic years and between genders were evaluated, as well as the interactions between these two factors.

Results: Although, in general, there were no significant differences between both groups in the three dimensions that were evaluated ($p>0.05$), statistically significant differences were observed in questions 4, 17 and 20, which are part of the Perspective Taking dimension, and in question 6, included in the Walking in Patient's Shoes dimension ($p<0.05$), since scores medias were higher in the 2012 cohort.

Conclusions: The empathy training activities implemented in the medical program did not produce significant changes. Therefore, it is necessary to assess and improve both the contents and the teaching-learning processes related to empathy training in the medical program offered at Universidad del Norte.

Keywords: Students, Medical; Health; Empathy; Behavior (MeSH).

Alonso-Palacio LM, Ríos-García AL, Cervantes M, Arcilla-Calderón C, Alonso-Cabrera J, Brown-Ríos M, et al. Empatía en estudiantes de medicina de la Universidad del Norte en Colombia. Comparación de dos grupos (2012 y 2015). Rev. Fac. Med. 2019;68(2):229-36. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.70493>.

Alonso-Palacio LM, Ríos-García AL, Cervantes M, Arcilla-Calderón C, Alonso-Cabrera J, Brown-Ríos M, et al. [Empathy among medical students at Universidad del Norte, Colombia. Comparison of two groups (2012 and 2015)]. Rev. Fac. Med. 2019;68(2):229-36. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.70493>.

Introducción

La empatía es el núcleo de todas las relaciones humanas; según su etimología se define como sentir lo que el otro siente,¹ pero también se considera como la capacidad de compartir emociones y sentimientos. Dada la complejidad de su origen, este concepto requiere de un trabajo interdisciplinario para su adecuada comprensión.^{2,3} En este sentido, algunos autores la definen como la habilidad para identificar las emociones y pensamientos propios en otras personas y, de esta forma, dar una respuesta emocionalmente apropiada.³⁻⁵

En el caso de la Universidad del Norte (Barranquilla, Colombia), institución en la que se realizó el presente estudio, ya varios autores han evaluado la empatía en estudiantes del programa de Medicina. Por ejemplo, en 2012, Alonso-Palacio *et al.*⁶ reportaron que no hubo diferencias significativas entre los años cursados, pues no se observó que la empatía aumentara a medida que los participantes avanzaban en sus años de formación, pero sí entre géneros, siendo las mujeres más empáticas en promedio, lo que propició una reflexión sobre la necesidad de que los estudiantes masculinos estuvieran más expuestos a actividades que promovieran la empatía.^{6,7}

Asimismo, en 2013 los contenidos de las asignaturas del programa académico fueron discutidos con el fin de fomentar una mejor empatía en los estudiantes, proponiéndose realizar actividades de humanización en el aula y brindarles más oportunidades tempranas de relación médico-paciente, por lo cual, con la ayuda del Centro de Excelencia Docente de la Universidad del Norte, se implementaron metodologías innovadoras como juego de roles y análisis de videos en asignaturas obligatorias y electivas, y actividades basadas en la interculturalidad y el aprendizaje basado en servicios que permiten el desarrollo de competencias blandas para el manejo de relaciones interpersonales. Igualmente, se produjeron videos sobre empatía en colaboración con los mismos estudiantes.^{8,9}

En cuanto a las asignaturas ofrecidas en el programa de medicina, la universidad fortaleció los contenidos de las materias electivas Salud y Envejecimiento, y Salud y Adolescencia, y modificó varias asignaturas obligatorias, incluyendo Familia, Sociedad y Salud, así como la rotación en Medicina Familiar, lo que permitió fomentar la empatía en los estudiantes. La mayoría de estas modificaciones fueron realizadas a partir del tercer año de formación.

Cabe notar que, tanto la implementación de metodologías innovadoras, como el trabajo continuo realizado con los estudiantes para resaltar la importancia de la empatía en su formación, permitieron que docentes y estudiantes fueran conscientes de la importancia de esta competencia.

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue determinar si las actividades académicas de formación en empatía médica implementadas en la Universidad del Norte de 2013 a 2015 produjeron cambios significativos en los estudiantes de medicina matriculados en 2015 en comparación con los matriculados en 2012.

Materiales y métodos

Población de estudio

Estudio transversal realizado en 934 estudiantes (426 hombres y 508 mujeres) matriculados en 2015 en el programa de Medicina de la Universidad del Norte y pertenecientes a todos los años de formación de la carrera. La muestra correspondió al 81.9% del total de estudiantes registrados para ese año (N=1140) y su distribución por año de formación fue la siguiente: 243 de primer año, 152 de segundo, 134 de tercero, 130 de cuarto, 166 de quinto y 109 de sexto. Por su parte, el grupo de comparación estuvo conformado por 345 estudiantes de medicina (106 hombres y 239 mujeres) matriculados y evaluados en 2012 en la misma universidad, para más detalles sobre las características de esta muestra ver el estudio de Alonso-Palacio *et al.*⁶

Teniendo en cuenta que los datos del grupo de 2012 provienen de un estudio anterior realizado en la misma universidad,⁶ y solo se utilizan acá para determinar si las actividades académicas de formación en empatía produjeron cambios en esta competencia en estudiantes matriculados en un periodo posterior, a continuación solo se describirán los procedimientos realizados en la muestra del presente estudio, es decir, los estudiantes matriculados en 2015. Para más información sobre la metodología de administración del cuestionario y recolección de datos en el grupo de 2012, ver el estudio de Alonso-Palacio *et al.*⁶

Consideraciones éticas

El estudio se rigió por los principios éticos de investigación en humanos establecidos en la declaración de Helsinki,¹⁰ el informe Belmont¹¹ y el Manual de Buenas Prácticas en Investigación Clínica de la Organización Mundial de la Salud.¹² Igualmente, la investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Investigaciones del Área de la Salud de la Universidad del Norte mediante Acta No. 122 del 5 de marzo de 2015 al ser considerada de riesgo mínimo según la Resolución 8430 del Ministerio de Salud de Colombia.¹³

Criterios de inclusión y exclusión

En la investigación se incluyeron los estudiantes que firmaron el consentimiento informado y aceptaron participar en el estudio y completar el cuestionario. Se excluyeron aquellos cuyas encuestas tenían datos incompletos y a quienes no estaban presentes al momento de aplicar el instrumento. Estos criterios se establecieron a partir de los empleados por Alonso-Palacio *et al.*⁶ en su estudio.

Instrumento

Para medir el nivel de empatía, se utilizó la versión en español de la escala de empatía médica de Jefferson (EEMJ), instrumento que consta de 20 preguntas correspondientes a tres dimensiones: Toma de perspectiva (preguntas 2, 4, 5, 9, 10, 13, 15, 16, 17 y 20), Cuidado con compasión (preguntas 1, 7, 8, 11, 12, 14 y 19) y Ponerse en el lugar del otro (preguntas 3, 6 y 18); cada

pregunta tiene como opción de respuesta una escala tipo Likert de siete puntos (1: fuertemente en desacuerdo, 7: fuertemente de acuerdo), de tal manera que el menor puntaje es 20 y el mayor 140.¹⁴⁻¹⁶ Este cuestionario ha sido previamente utilizado en distintas poblaciones de habla hispana en países como Chile, México, República Dominicana y Colombia, y su confiabilidad varía entre 0.79 y 0.87.^{7,14-16} Dado que no existen estudios que definan puntos de cortes para esta escala, se trabajó con valores absolutos.

Procedimientos

La aplicación del cuestionario se realizó en junio de 2015, se llevó a cabo durante dos semanas, estuvo a cargo de un profesional entrenado para esta labor y se realizó antes de comenzar las clases, previo permiso del docente; antes de entregarles el instrumento, a los estudiantes se les explicaba el objetivo del estudio y a medida que se recibían los formularios resueltos se revisaba que no faltaran datos y que se hubiera contestado de manera correcta, garantizando siempre el anonimato y la confidencialidad de los datos de los estudiantes.

La escala aplicada tenía un cuestionario anexo con algunas preguntas para recolectar datos sociodemográficos (sexo, año de formación, edad, etc.). Además, para comprobar su validez cultural este instrumento fue sometido a una evaluación antes de la aplicación del año 2012 por parte de tres psicólogos expertos en el área, quienes no encontraron desacuerdos y decidieron que no había que hacer ningún cambio al contexto original; no obstante, se realizó una prueba piloto con sujetos escogidos al azar de una población análoga para verificar que los estudiantes comprendieran la escala y realizar el cálculo del tiempo, que en este caso fueron 30 minutos.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron sometidos a pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y de igualdad de varianza (Levene), y la confiabilidad interna del instrumento se estimó mediante el coeficiente alpha de Cronbach general; además, los valores de este coeficiente se determinaron a medida en que se eliminaba cada una de las preguntas del cuestionario mediante la prueba T2 de Hotelling, que determina el peso específico que tienen las preguntas en relación con una dimensión en particular y con el instrumento en general, y la prueba de no aditividad de Tukey, que garantiza el carácter aditivo que tienen los datos dentro del instrumento (no se generan interacciones entre los datos). Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva.

Para encontrar diferencias en las medias de los puntajes obtenidos según la escala entre años académicos, género y entre estos dos factores se aplicó un análisis de varianza (ANOVA). Posteriormente, se empleó la prueba de comparación de medias de Tukey para determinar el orden jerárquico de las medias. Los resultados de este análisis fueron organizados en tablas y gráficos.

La comparación entre los datos sobre los puntajes obtenidos en la EEMJ por ambos grupos se realizó mediante las pruebas de Lambda de Wilks (λ) y M de Box para determinar las diferencias en cada pregunta del instrumento y para comparar las matrices de varianza-covarianza, respectivamente. Se empleó un nivel de significación de $\alpha \leq 0.05$ (error de tipo I) y uno de $\beta < 0.20$

(error de tipo II) en todas las pruebas. El procesamiento de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS™ versión 22.0. Finalmente, un valor $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados

Los resultados de las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene no fueron significativos ($p > 0.05$), pues los datos tuvieron una distribución normal y con igualdad de varianzas. Por su parte, los valores alpha de Cronbach sí fueron significativos, es decir tuvieron valores > 0.75 (sin tipificar: 0.821 y tipificados: 0.826), lo que evidencia que el instrumento tiene una alta confiabilidad interna.

La prueba T2 de Hotelling ($F=142.6$) y la de no aditividad de Tukey ($F=174.8$) fueron significativas ($p < 0.005$). En el primer caso, a partir de estos resultados se infiere que las medias de las preguntas son diferentes entre sí, lo cual demuestra que no todas las preguntas hacen el mismo aporte a la media global del instrumento (media=5.29); por otra parte, en el segundo caso, el valor F obtenido permite concluir que es necesario elevar la potencia de esta prueba (prueba de no aditividad de Tukey) para conseguir el carácter aditivo de los datos. Los resultados de la estimación de las medias, la desviación estándar y el tamaño de la muestra para cada nivel de los dos factores estudiados (año académico y género) y de la combinación de los niveles de ambos factores se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la estimación de la media, la desviación estándar y el tamaño de la muestra para cada nivel de los factores estudiados y su combinación.

Año académico	Género	Media	Desviación estándar	n
Primero	Hombre	101.32	16.858	108
	Mujer	108.29	15.778	135
	Total	105.19	16.599	243
Segundo	Hombre	103.00	15.189	81
	Mujer	110.66	13.507	71
	Total	106.58	14.883	152
Tercero	Hombre	111.46	13.616	52
	Mujer	114.44	14.008	82
	Total	113.28	13.882	134
Cuarto	Hombre	101.43	18.045	58
	Mujer	105.85	19.243	72
	Total	103.88	18.776	130
Quinto	Hombre	101.74	16.558	81
	Mujer	106.07	16.209	85
	Total	103.96	16.474	166
Sexto	Hombre	101.26	14.336	46
	Mujer	102.25	14.884	63
	Total	101.83	14.597	109
Total	Hombre	102.97	16.270	426
	Mujer	108.15	16.059	508
	Total	105.78	16.352	934

Fuente: Elaboración propia.

Los resultados del ANOVA fueron significativos ($p=0.001$) para año académico y género, pero no para la interacción entre ambos ($p=0.502$). Además, los valores de eta cuadrado y la potencia para año académico, género y su interacción entre sí fueron 0.04, 0.019 y 0.005 y 1.0, 0.988 y 0.312, respectivamente. A partir de estos resultados, se infirió que el tamaño del efecto de las diferencias estadísticas encontradas no era alto y no era necesario aumentar el tamaño de la muestra para alcanzar el valor de la potencia aceptada (0.80).

El valor del coeficiente de determinación corregido fue de 0.058, lo que indica que los dos factores estudiados solo explican el 5.8% de la variación de empatía. Los resultados de la prueba de comparación de medias de

Tukey entre años académicos de formación se muestran en la Tabla 2, donde se presentan dos columnas de medias: la primera incluye las medias del puntaje de empatía de los años académicos, en los que no hubo diferencias significativas ($p>0.05$), y la segunda, la media del tercer año, la cual es mayor que las otras y difiere estadísticamente de las mismas ($p<0.05$).

Con base en estos resultados, es posible señalar que el comportamiento de la empatía fue diferente en ambos géneros y que en las mujeres hubo un mayor aumento de los valores absolutos de empatía entre el primer y el tercer año de formación, pero que a partir del cuarto año los niveles de empatía disminuyeron progresivamente en ambos géneros, observándose el nivel más bajo en el sexto año (Tabla 1, Figura 1).

Tabla 2. Comparación múltiple de las medias de los puntajes obtenidos en la escala por los estudiantes según año académico de formación. Prueba de no aditividad de Tukey.

Año académico	n	Subconjunto	
		1	2
Sexto	109	101.83 *	-
Cuarto	130	103.88 *	-
Quinto	166	103.96 *	-
Primer	243	105.19 *	-
Segundo	152	106.58 *	-
Tercer	134	-	113.28 *
Significancia estadística.		0.109	1.000

* Estos valores corresponden a medias de los puntajes obtenidos.

Fuente: Elaboración propia.

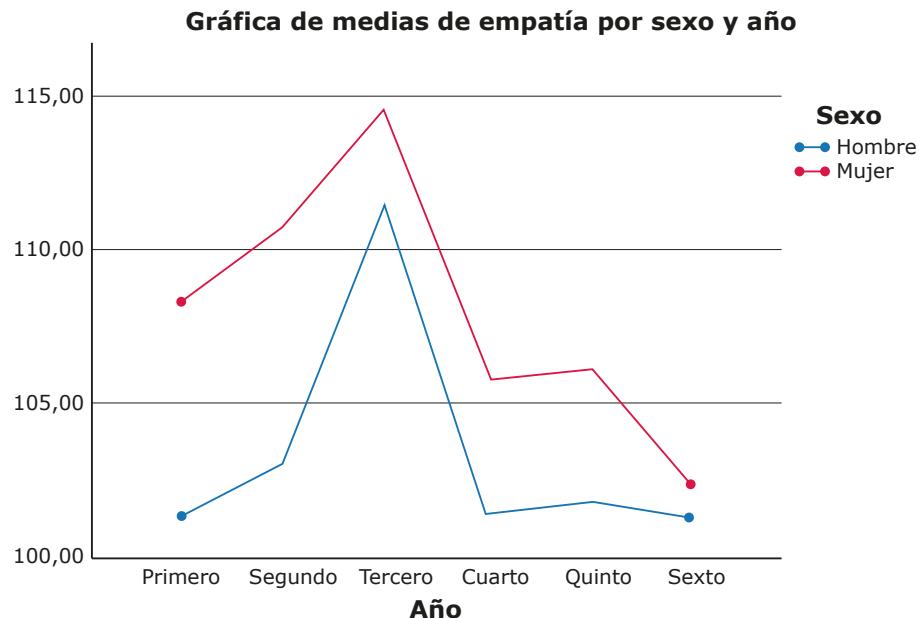


Figura 1. Medias de empatía por sexo y por año.
Fuente: Elaboración propia.

La Tabla 3 presenta la medias y las desviaciones estándar para cada una de las 20 preguntas del cuestionario respondidas por los estudiantes de ambos grupos (2015 y 2012). Por su parte, la Tabla 4 describe los resultados de la compa-

ración entre las medias por pregunta entre ambos grupos, donde para la prueba λ se observan diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$, $p<0.001$) en las preguntas 4, 6, 17 y 20, así como para la prueba M de Box ($p<0.005$).

Tabla 3. Medias y desviaciones estándar para cada una de las 20 preguntas de la escala en ambos grupos (2015 y 2012).

Año del muestreo		Media	Desviación estándar
2015	Pregunta 1	5.01	2.205
	Pregunta 2	6.28	1.331
	Pregunta 3	4.01	1.602
	Pregunta 4	6.23	1.271
	Pregunta 5	5.40	1.603
	Pregunta 6	3.76	1.662
	Pregunta 7	5.72	1.882
	Pregunta 8	5.34	1.852
	Pregunta 9	5.56	1.704
	Pregunta 10	6.06	1.314
	Pregunta 11	5.06	1.917
	Pregunta 12	5.23	1.884
	Pregunta 13	5.71	1.653
	Pregunta 14	5.48	1.956
	Pregunta 15	5.42	1.764
	Pregunta 16	5.88	1.430
	Pregunta 17	5.01	1.713
	Pregunta 18	3.29	1.843
	Pregunta 19	5.43	1.896
	Pregunta 20	5.90	1.481
2012	Pregunta 1	4.76	2.152
	Pregunta 2	6.24	1.263
	Pregunta 3	4.18	1.607
	Pregunta 4	6.41	1.072
	Pregunta 5	5.20	1.624
	Pregunta 6	3.99	1.746
	Pregunta 7	5.94	1.696
	Pregunta 8	5.25	1.830
	Pregunta 9	5.70	1.457
	Pregunta 10	5.99	1.322
	Pregunta 11	5.16	1.689
	Pregunta 12	5.43	1.758
	Pregunta 13	5.82	1.465
	Pregunta 14	5.65	1.774
	Pregunta 15	5.60	1.556
	Pregunta 16	5.95	1.344
	Pregunta 17	5.23	1.669
	Pregunta 18	3.30	1.903
	Pregunta 19	5.52	1.832
	Pregunta 20	6.23	1.262

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Comparación entre las medias por pregunta entre los grupos comparados.

Pregunta	Prueba de Lambda de Wilks	Prueba exacta de Fisher	Significación estadística
1	0.997	3.505	0.061
2	1.000	0.296	0.587
3	0.998	2.634	0.105
4	0.996	4.963	0.026
5	0.997	3.595	0.058
6	0.996	4.741	0.030
7	0.997	3.629	0.057
8	0.999	0.644	0.422
9	0.999	1.910	0.167
10	0.999	0.783	0.376
11	0.999	0.830	0.362
12	0.998	3.014	0.083
13	0.999	1.210	0.272
14	0.999	1.824	0.177
15	0.998	2.958	0.086
16	1.000	0.547	0.460
17	0.997	4.240	0.040
18	1.000	0.001	0.970
19	0.999	0.678	0.411
20	0.989	14.074	0.000

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Como se mencionó antes, se observó que en las mujeres la empatía fue mayor y que al menos hasta el tercer año de formación médica su tendencia fue al aumento, un hallazgo similar a lo reportado para el grupo de estudiantes matriculados en el año 2012 por Alonso-Palacio *et al.*⁶ y a lo descrito por Rivera-Ugalde *et al.*,¹⁷ Davis,¹⁸ Ahrweiler *et al.*¹⁹ y Salcedo-Rioja & Díaz-Narváez²⁰, quienes señalan que las mujeres tienen mayores niveles empáticos y, por tanto, se identifican más con los sentimientos positivos de los pacientes.²⁰⁻²²

Respecto al comportamiento de los niveles de empatía a lo largo de la carrera de medicina, los resultados observados en el grupo del 2015 coinciden con lo que plantean Hojat *et al.*,²³ es decir, la empatía aumenta progresivamente desde el primer hasta el tercer año, pero a partir del cuarto disminuye constantemente hasta el último año de formación. Sin embargo, otras investigaciones realizadas en estudiantes de ciencias de la salud en general han mostrado que la declinación empática en los últimos años de formación no es un hecho generalizado,²⁴⁻²⁷ por lo que no es posible afirmar que esta tendencia sea la norma.

La tendencia al aumento de los niveles de empatía entre el primer y el tercer año, observándose un aumento significativo en el tercero, puede explicarse por el hecho de que en ese año de formación se cursan las materias Salud y Envejecimiento; Salud y Adolescencia, y Familia, Sociedad y Salud, y se realiza la rotación en Medicina Familiar, materias que, como se informó en

la introducción, fueron modificadas por la Universidad del Norte para fomentar la empatía, y donde los estudiantes tienen un mayor contacto con la comunidad, lo que promueve el conocimiento del yo, del otro y de la interacción con los otros (nosotros).⁸

Por otra parte, la declinación empática observada en los últimos tres años de formación podría deberse a que en estos años los estudiantes se enfrentan a un proceso de transición, pasando de cursos teóricos a materias con prácticas clínicas, por ejemplo Internado I e Internado II. Esta tendencia a la disminución de la empatía cuando los estudiantes de medicina están en los semestres finales del programa también ha sido descrita por otros estudios,²⁸⁻³⁰ por lo tanto, es de gran importancia que se sigan realizando esfuerzos que permitan a los estudiantes de medicina acceder a un mayor número de electivas humanísticas en sus años finales de formación y, de esta forma, maximicen sus posturas éticas.

En este sentido, la Universidad del Norte tiene la ventaja de contar con un programa de bienestar que anualmente intenta fortalecer las habilidades empáticas de los estudiantes de medicina, integrándolos durante su formación en actividades que fomentan su formación integral y el desarrollo no solo de habilidades cognitivas y procedimentales, sino también relacionadas con la ética y las relaciones interpersonales, lo que les brinda mejores oportunidades de interacción y, en consecuencia, permite lograr mejores niveles de empatía en sus futuras relaciones médico-paciente. No obstante, es necesario trabajar en otras dimensiones del ser que pueden complementar a la empatía, por ejemplo la espiritualidad.

De acuerdo con la literatura relevante en el tema, la variabilidad en los niveles de empatía en estudiantes de medicina incluye comportamientos estables, fluctuaciones y declinaciones empáticas. Esta variabilidad demuestra que existen factores endógenos y exógenos que afectan el desarrollo de habilidades empáticas en esta población; en este sentido, entre los factores exógenos se destacan la presión ejercida por los diferentes modelos de salud y sus exigencias,³¹⁻³³ y en el caso de los endógenos, la personalidad y el estrés.

Los factores endógenos pueden estar asociados al desarrollo de las bases biológicas de la empatía y por lo general no son muy susceptibles a cambios, mientras que los exógenos sí pueden modificarse.³⁴⁻³⁷ Al respecto, Thomas *et al.*³⁸ señalan que la empatía está relacionada con la angustia y el bienestar: entre mayor sea la angustia, menor la empatía, y entre mayor el bienestar, mayor la empatía. Igualmente, según estos autores, el hecho de que los estudiantes de medicina se sientan angustiados y estresados podría estar relacionado con la adquisición de cada vez más compromisos y retos a medida que avanzan en sus estudios, lo que tiende a afectar su estado emocional.³⁸

Al comparar los registros obtenidos en la EEEMJ por parte del grupo de estudiantes matriculados en 2012 con los de 2015 se observa que hubo una mejora en cuanto a sentir y comunicar empatía, pero es necesario trabajar aún más en las dimensiones Ponerse en el lugar del otro y Toma de perspectiva, pues en estas no se evidenciaron mejoras significativas. Por otra parte, la puntuación media de menor valor en la escala para ambos grupos (2012 y 2015) correspondió al ítem "Los médicos no deberían dejarse influenciar por lazos personales fuertes con los pacientes", mientras que las

puntuaciones medias más altas correspondieron a "La comprensión del lenguaje corporal es tan importante como la comunicación verbal en la relación médico-paciente" y "Los pacientes se sienten mejor cuando el médico comprende sus sentimientos" para 2012 y 2015, respectivamente.

Estos resultados son consistentes con los paradigmas de manejo curricular de la universidad para 2015, donde se venía trabajando con estándares de decisiones basados en la evidencia que se reflejaban en las guías institucionales de atención a pacientes; en este sentido, si bien la posición del paciente es importante, los estudiantes perciben que no deben involucrarse en situaciones extremas debido a lazos personales fuertes que puedan afectar la mejor forma de proceder a la hora de prestar atención en salud al paciente.

En cuanto a la puntuación media más alta registrada en el grupo de 2012 (i.e. "La comprensión del lenguaje corporal es tan importante como la comunicación verbal en la relación médico-paciente"), este era un resultado esperado y deseable, pues eran aspectos promovidos en las asignaturas de Familia, Sociedad y Salud; Promoción de la salud y Prevención, y Semiología y en la rotación en Medicina Familiar para esa época, mientras que para 2015 la puntuación media más alta se asoció con la comprensión de los sentimientos de los pacientes, aspectos que para ese momento se venían promoviendo en el aula de clase mediante actividades que buscaban el reconocimiento del otro y de sus diferencias como acciones de respeto intercultural.⁸

Asimismo, se observaron diferencias significativas que evidencian una media de puntuación menor en el grupo de 2015 para las preguntas 4, 17 y 20, las cuales pertenecen a la dimensión Toma de perspectiva y corresponden a las frases "Considero que el lenguaje no verbal de mi paciente es tan importante como la comunicación verbal en la relación médico-paciente", "Trato de pensar como mis pacientes para poder darles un mejor cuidado" y "Creo que la empatía es un factor terapéutico en el tratamiento médico", respectivamente. Entonces, aunque esta disminución resulte paradójica e inesperada, es posible decir que podría estar influida por mecanismos de defensa endógenos que ayudan a aliviar la angustia generada por las exigencias derivadas de la atención en salud a los pacientes y la incertidumbre causada por los constantes cambios del modelo colombiano de salud.^{39,40}

Entre las limitaciones del presente trabajo se incluyen su diseño exploratorio, pues se pretendió determinar el impacto de una intervención curricular realizada a partir de 2013 para mejorar los niveles de empatía en estudiantes de medicina de una universidad colombiana, comparando los puntajes obtenidos en la EEEMJ por los estudiantes matriculados en 2015 con los obtenidos por aquellos matriculados antes de su implementación (2012), y que la intervención produjo resultados insuficientes para mostrar cambios en la empatía del estudiantado, lo que obliga a reflexionar sobre su características, contenidos y formas de implementarla.

Conclusiones

Las actividades de formación en empatía establecidas a partir de 2013 en el plan de estudios del programa de Medicina de la Universidad del Norte produjeron cambios,

pero no significativos, por lo que es necesario evaluar y perfeccionar los contenidos del currículo y los procesos de enseñanza-aprendizaje relacionados con la formación en empatía, así como analizar si la implementación de estas actividades requiere de más tiempo y trabajo a lo largo de la formación médica de los estudiantes y si se deben implementar en todas las asignaturas.

A pesar de la intervención realizada por la Universidad del Norte en el programa curricular de Medicina, no se observó una mejora significativa en los niveles de empatía en el grupo de estudiantes de 2015 en comparación con el de 2012, es más, las puntuaciones medias en las dimensiones Toma de perspectiva y Ponerse en el lugar del otro disminuyeron un poco, por lo que es necesario realizar más actividades que fomenten el desarrollo de habilidades empáticas apoyándose en dependencias de la universidad como el Centro de Excelencia ocente, el Centro de Recursos para el Éxito Estudiantil y el programa de bienestar universitario; además, estas actividades no solo deben centrarse en mejorar los niveles de empatía, sino en lograr mantenerlos a lo largo de la carrera, pues de acuerdo con los hallazgos aquí reportados, estos empiezan a disminuir a partir del cuarto año de formación, tal como lo han reportado otros autores.³⁸

Finalmente, es importante señalar que la empatía es un constructo complejo que es afectado por factores evolutivos y ontológicos³⁹⁻⁴² y, en consecuencia, la enseñanza relativa al desarrollo de habilidades empáticas en los programas de medicina representa un problema aún sin resolver, por lo que las instituciones de educación superior deben seguir estudiando esta problemática y buscar alternativas que fomenten mejores niveles de empatía en los espacios de formación médica.^{3,43}

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

La presente investigación contó con el apoyo económico por parte de la Universidad del Norte a través del grupo de investigación Proyecto Uni Barranquilla, de la línea de investigación Comunicación y Empatía.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- Elliot R, Völlm B, Drury A, McKie S, Richardson P, Deakin JF. Co-operation with another player in financially rewarded guessing game activates regions implicated in theory of mind. *Soc Neurosci.* 2006;1(3-4):385-95. <http://doi.org/d57p8s>.
- Sofronieva E. Empathy and Communication. *Rhetoric and Communications E-Journal.* 2012;4:1-9.
- Díaz-Narváez VP, Calzadilla-Núñez A, Alonso-Palacio LM, Torres-Martínez PA, Cervantes-Mendoza M, Fajardo-Ramos E. Empathy and Ontogeny: A Conceptual Approach. *West Indian Med J.* 2017;66(3). <http://doi.org/c8qt>.
- Wakabayashi A, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Goldenfeld N, Delaney J, Fine D, et al. Development of short forms of the Empathy Quotient (EQ-Short) and the Systemizing
- Quotient (SQ-Short). *Pers Individ Dif.* 2006;41:929-940. <http://doi.org/db6>.
- Hoffman ML. *Empathy and Moral Development: Implications for caring and justice.* New York: Cambridge University Press; 2000.
- Alonso-Palacio LM, Caro SE, Erazo-Coronado AM, Díaz-Narváez VP. Evaluación de la orientación empática en estudiantes de medicina de la Universidad del Norte. *Barranquilla (Colombia).* Salud Uninorte. Barranquilla (Col.). 2013;29(1):22-33.
- Díaz-Narváez VP, Alonso-Palacio LM, Caro SE, Silva MG, Castillo JA, Bilbao JL, et al. Orientación empática de estudiantes de medicina en tres universidades de Barranquilla, Colombia y en una universidad de República Dominicana. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(1):e41-9. <http://doi.org/c8qv>.
- Alonso-Palacio LM, Cepeda-Díaz JF, Castillo-Riascos LL, Pérez MA, Vargas Alonso A, Ricardo-Barreto CT. Interculturality in the formation of health students: A Colombian experience. *Horizonte Sanitario.* 2017;16(3):175-82. <http://doi.org/c8qx>.
- Ríos-García AL, Herrera-Ortega V. Elaboración de videos para profundizar en temáticas relacionadas con la salud pública. In: de Castro A, Martínez-Gómez A, comp. *Aulas develadas 2. La práctica, con investigación, se cambia.* Barranquilla: Editorial Universidad del Norte; 2017. p. 80-92.
- World Medical Association (WMA). *WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects.* Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013 [cited 2018 Apr 14]. Available from: <https://bit.ly/2r2W2cs>.
- Observatori de Bioética i Dret. El informe Belmont. Principios y guía éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. Comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento. Barcelona: Universidad de Barcelona; 1979 [cited 2020 Jun 24]. Available from: <https://bit.ly/3erq0iR>.
- World Health Organization. *Handbook for good clinical research practice (GCP): Guidance for implementation.* Geneve: WHO; 2002 [cited 2020 Jun 24]. Available from: <https://bit.ly/2NoSlug>.
- Colombia. Ministerio de salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; octubre 4 de 1993 [cited 2019 Jul 23]. Available from: <https://bit.ly/2nH9STI>.
- Alcorta-Garza A, González-Guerrero JF, Tavitas-Herrera SE, Rodríguez-Lara FJ, Hojat M. Validación de la Escala de Empatía Médica de Jefferson en estudiantes de medicina mexicanos. *Salud Mental.* 2005;28(5):57-63.
- Fortich-Mesa N, Díaz-Naravez V. Actitud empática en estudiantes de odontología de la Corporación Universitaria Rafael Nuñez en la ciudad de Cartagena. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá.* Colombia. 2018;16(1):129-43.
- Erazo-Coronado AM, Alonso-Palacio LM, Rivera-Ugalde I, Zamorano-Arcibia A, Díaz-Narváez VP. Evaluación de la Orientación Empática en estudiantes de odontología de la Universidad Metropolitana de Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte Barranquilla (Col.).* 2012;28(3):354-63.
- Rivera-Ugalde I, Arratia-Bulboa R, Zamorano-Arcibia A, Díaz-Narváez VP. Evaluación del nivel de orientación empática en estudiantes de odontología. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.).* 2011;27(1):63-72.
- Davis MH. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol.* 1983;44(1):113-126. <http://doi.org/bzrqk5>.
- Ahrweiler F, Neumann M, Goldblatt H, Hahn EG, Schefter C. Determinants of physician empathy during medical education: hypothetical conclusions from an exploratory

- qualitative survey of practicing physicians. *BMC Med Educ.* 2014; 14:122. <http://doi.org/f58pbf>.
20. Salcedo-Rioja MR, Díaz-Narváez VP. Empatía en estudiantes de odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Perú). *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.).* 2015;31(3):565-574. <http://doi.org/c8q2>.
21. Williams B, Brown T, McKenna L, Boyle MJ, Palermo C, Nestel D, et al. Empathy levels among health professional student: a cross sectional study at two universities in Australia. *Adv Med Educ Pract.* 2014;5:107-13. <http://doi.org/gb9xx3>.
22. Delgado-Bolton R, San-Martín M, Alcorta-Garza A, Vivanco L. Empatía médica en médicos que realizan el programa de formación médica especializada. Estudio comparativo intercultural en España. *Aten Prim.* 2015;49(9):565-71. <http://doi.org/gf39z8>.
23. Hojat M, Gonnella JS, Nasca TJ, Mangione S, Vergare M, Magee M. Physician Empathy: Definition, Components, Measurement, and Relationship to Gender and Specialty. *Am J Psychiatry.* 2002;159(9):1563-9. <http://doi.org/fh46k7>.
24. Díaz-Pérez A, Fernández-Aragón SP, Díaz-Narváez VP, Fernández-Beleño A, Navarro-Quiroz E, Mendoza-Cataño CL. Empathy in the curriculum for patient care. *Global Journal of health science;* 2018;10(4):93-9. <http://doi.org/c8q3>.
25. Hojat M, Vergare MJ, Maxwell K, Brainard G, Herrine SK, Isenberg GA, et al. The devil is in third year: a longitudinal study of erosion of empathy in medical school. *Acad Med.* 2009;84(9):1182-91. <http://doi.org/d8c7zh>.
26. Nunes P, Williams S, Sa B, Stevenson K. A study of empathy decline in students from five health disciplines during their first year of training. *Int J Med Educ.* 2011;2:12-7. <http://doi.org/c9jmzm>.
27. Díaz-Narváez VP, Erazo-Coronado AM, Bilbao JL, González F, Padilla M, Howard M, et al. Empathy Gender in Dental Students in Latin America: An Exploratory and Cross-Sectional Study. *Health.* 2015;7(11):1527-35. <http://doi.org/b8zc>.
28. Moreto G, González-Blasco P, Pessini L, Craice-de Benedetto MA. La erosión de la empatía en estudiantes de Medicina: reporte de un estudio realizado en una universidad en Sao Paulo, Brasil. *Aten Fam.* 2014;21(1):16-9. <http://doi.org/c8q6>.
29. Loayssa-Lara JR, Ruiz-Mora R, García-Campayo J. ¿Por qué algunos médicos se vuelven poco éticos (¿malvados?) con sus pacientes? *Aten Primaria.* 2009;41(11):646-9. <http://doi.org/c3t4g5>.
30. Moreto G, Bariani DB, Pinheiro TR, Altisent R, González-Blasco P. Una Nueva Metodología Docente en Bioética: Experiencias con la aplicación del Portafolio a Estudiantes de Medicina en Brasil. *Pers. Bioét.* 2008;12(2):132-44.
31. Ziolkowska-Rudowicz E, Kładna A. Empathy-building of physicians. Part II--Early exposure of students to patient's situation. *Pol Merkur Lekarski.* 2010;29(172):282-6.
32. Quince TA, Parker RA, Wood DF, Benson JA. Stability of empathy among undergraduate medical students: A longitudinal study at one UK medical school. *BMC Med Educ.* 2011;11:90. <http://doi.org/bs96mv>.
33. Grau A, Toran P, Zamora A, Quesada M, Carrion C, Vilert E, et al. Evaluación de la empatía en estudiantes de Medicina. *Educ Med.* 2017;18(2):114-20. <http://doi.org/gf39zm>.
34. Vivas M, Gallego D, González B. Educar las emociones. Madrid: Editorial Dykinson; 2006.
35. Larson EB, Yao X. Clinical empathy as emotional labor in the patient-physician relationship. *JAMA.* 2005;293(9):1100-6. <http://doi.org/dwqvz6>.
36. Newton BW, Barber L, Clardy J, Cleveland E, O'Sullivan P. Is There Hardening of the Heart During Medical School? *Acad Med.* 2008;83(3):244-9. <http://doi.org/c7bnpg>.
37. Mejía MA, Poveda JM, Paoli M, Díaz VA. Comportamiento empático en los estudiantes de las ciencias de la salud. Universidad de Los Andes. Fermentum. *Revista Venezolana de Sociología y Antropología.* 2013;23(67):203-20.
38. Thomas MR, Dyrbye LN, Huntington JL, Lawson KL, Novotny PJ, Sloan JA, et al. How do distress and well-being relate to medical student empathy? A Multicenter Study. *J Gen Intern Med.* 2007;22(2):177-83. <http://doi.org/btpkxq>.
39. Esquerda M, Yuguero O, Viñas J, Pifarré J. La empatía médica, ¿nace o se hace? Evolución de la empatía en estudiantes de medicina. *Aten Primaria.* 2016;48(1):8-14. <http://doi.org/f3gsn8>.
40. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Política de atención integral en salud (PAIS). Bogotá D.C.; MinSalud; 2016 [cited 2019 Jul 23]. Available from: <https://bit.ly/2rN8KMP>.
41. Ceriani-Cernadas JM. ¿Podemos revertir el deterioro de la relación médico-paciente? *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(4):290-1. <http://doi.org/c8q8>.
42. Muñoz-Zapata AP, Chaves-Castaño L. La empatía ¿un conceptoívoco? *Katharsis.* 2017;16:123-143. <http://doi.org/c8q9>.
43. Moreto G, González-Blasco P, Piñero A. Reflexiones sobre la deshumanización de la educación médica: empatía, emociones y posibles recursos pedagógicos para la educación afectiva del estudiante de medicina. *Educ Méd.* 2018;19(3):172-7. <http://doi.org/gf39zh>.

Factores de riesgo asociados a las caídas intrahospitalarias en tres instituciones de Colombia

Risk factors associated with inpatient falls in three hospitals of Colombia

Diana Milena Viancha-Galindo¹  Mónica Paola Quemba-Mesa²  Eliana Andrea González-Artunduaga¹  Catalina Pérez-Álvarez¹  Guillermo Sánchez-Vanegas¹ 

¹ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Facultad de Medicina - Especialización en Epidemiología Clínica - Bogotá D.C. - Colombia.

² Universidad de Boyacá - Facultad de Ciencias de la Salud - Tunja - Colombia.

Correspondencia: Mónica Paola Quemba-Mesa. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá. Carrera 2A este No. 64-169, oficina: 404. Teléfono: +57 8 7452105, ext.: 1103; celular: +57 3138501108. Tunja. Colombia. Correo electrónico: mpquemba@uniboyaca.edu.co.

Resumen

Introducción. Las caídas intrahospitalarias son eventos adversos que se relacionan con múltiples factores de riesgo y que tienen implicaciones importantes para los pacientes y los sistemas de salud.

Objetivo. Determinar los factores de riesgo asociados a las caídas intrahospitalarias en tres hospitales de tercer nivel de Colombia.

Materiales y métodos. Estudio observacional analítico de casos y controles. La muestra mínima requerida fue de 270 casos y 270 controles (error alfa del 5%). Se incluyeron 690 pacientes y se analizaron 17 variables. El análisis de los datos se realizó mediante el cálculo del OR y el desarrollo de un modelo de regresión logística con un nivel de significancia del 5%.

Resultados. Los factores de riesgo fueron tener catéter venoso periférico (OR: 2.92, IC95%: 1.01-8.43), contar con medidas de sujeción o sedación (OR: 2.35, IC95%: 1.11-4.97), tener una estancia hospitalaria mayor a ocho días (OR: 2.85, IC95%: 2.0-4.06), estar en tratamiento con medicamentos de alto riesgo (OR: 2.82, IC95%: 1.86-4.28), no contar con acompañante permanente (OR: 2.68, IC95%: 1.87-3.83) y, por último, ser un paciente no colaborador (OR: 1.61, IC95%: 0.84-3.0), variable sin significancia estadística, pero clínicamente relevante.

Conclusión. Fue posible determinar factores de riesgo relacionados a las caídas intrahospitalarias que requieren ser abordados por estas tres instituciones para prevenir y disminuir la presentación de estos eventos adversos. Asimismo, otros hospitales del país pueden utilizar los resultados aquí reportados para mejorar el cuidado de sus pacientes y prevenir este fenómeno dentro de sus instalaciones.

Palabras clave: Seguridad del paciente; Hospitalización; Accidentes por caídas; Factores de riesgo (DeCS).

Abstract

Introduction: Falls in the hospital are adverse events that are associated with multiple risk factors and have important implications for patients and health systems.

Objective: To determine risk factors associated with inpatient falls in three tertiary Colombian hospitals.

Materials and methods: Analytical observational case-control study. The minimum sample required for the study was 270 cases and 270 controls (5% alpha error). In total, 690 patients were included and 17 variables were analyzed. Data analysis was conducted by calculating the OR and developing a logistic regression model with a significance level of 5%.

Results: Risk factors associated with inpatient falls were having a peripheral venous catheter (OR: 2.92, 95%CI: 1.01-8.43), being restrained or sedated (OR: 2.35, 95%CI: 1.11-4.97), having a hospital stay longer than eight days (OR: 2.85, 95%CI: 2.0-4.06), being treated with high risk medications (OR: 2.82, 95%CI: 1.86-4.28), not having a permanent hospital sitter (OR 2.68 95%CI 1.87-3.83) and finally being an uncooperative patient (OR: 1.61, 95%CI: 0.84-3.0), a variable without statistical significance, but clinically relevant.

Conclusions: It was possible to determine risk factors associated with inpatient falls that need to be addressed by these three hospitals in order to prevent and reduce the occurrence of these adverse events. Likewise, other hospitals in the country may use the findings reported here to improve the care they provide to their patients and prevent inpatient falls in their facilities.

Keywords: Patient Safety; Hospitalization; Accidental Falls; Risk factors (MeSH).

Viancha-Galindo DM, Quemba-Mesa MP, González-Artunduaga A, Pérez-Álvarez C, Sánchez-Vanegas G. Factores de riesgo asociados a las caídas intrahospitalarias en tres instituciones de Colombia. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):237-44. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.70577>.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las caídas como aquellos acercamientos al suelo no intencionados que pueden o no causar daño.¹ Por su parte, las caídas intrahospitalarias son los eventos adversos de mayor frecuencia e impacto en la atención en salud; de hecho, a nivel mundial representan el 32% de los reportes de eventos adversos,² tienen una prevalencia que va desde el 26% hasta el 40%³⁻⁴ y se registran con una frecuencia que varía entre 1.4 y 13 caídas por cada 1 000 pacientes al día,⁵ lo cual genera costos de hasta 37.3 millones de dólares al año.²

En Colombia, el comportamiento de las caídas intrahospitalarias es similar a la tendencia mundial: Mendez-Fandiño,⁶ en un hospital privado de alta complejidad de Bogotá D.C., encontró que los factores que podrían modificar el riesgo de presentar caída con mayor significancia estadística fueron discapacidad visual y auditiva, lipotimia, vértigo, diagnóstico cardiovascular, delirium, uso de catéter venoso periférico y número de enfermeras profesionales por paciente; por su parte, Torres,⁷ en una de las instituciones incluidas en el presente estudio, evidenció que el 64% de los eventos adversos documentados allí entre 1996 y 2010 correspondían a caídas (364 casos).

De esta manera, es evidente que los hospitales deben buscar estrategias específicas de monitorización mediante las cuales sea posible establecer los factores de riesgo asociados a caídas, y así implementar medidas de seguridad para prevenirlas.

En la literatura se encuentran estudios que asocian las características fisiológicas del paciente con el riesgo de presentar caídas,⁶⁻¹¹ por lo que en Colombia es necesario realizar un estudio que no solo se enfoque en los factores relacionados con aspectos clínicos de los pacientes, sino que también tenga en cuenta los factores sociales y los relacionados con la estructura hospitalaria.

La OMS indica que las estrategias para prevenir las caídas deben dar mayor importancia a “la educación, la capacitación, la creación de entornos más seguros, la priorización de la investigación relacionada con las caídas y el establecimiento de políticas eficaces para reducir los riesgos”.¹ En Colombia, estas pautas son implementadas desde la Política de Seguridad del Paciente, gestionadas por el Sistema de Garantía de Calidad de la Atención en Salud y materializadas por medio de guías técnicas en buenas prácticas clínicas en seguridad del paciente y demás estrategias aplicadas en las instituciones hospitalarias.

El presente estudio tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo asociados a las caídas intrahospitalarias en tres instituciones de tercer nivel de Colombia, instituciones que son similares en el modelo de atención hospitalaria y donde las caídas se han identificado como un elemento a intervenir para mejorar la seguridad del paciente.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles en tres hospitales de tercer nivel, todos con habilitación de servicios de salud y con programas de seguridad del paciente. Dos de las instituciones se ubican

en la región Andina y la otra en la Orinoquia. Se escogió esta metodología para poder determinar los factores de riesgo de caídas intrahospitalarias en el universo de estudio (pacientes hospitalizados).¹²

Para la investigación se incluyeron pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres, que hubieran estado hospitalizados entre los años 2014 y 2016 en los servicios de medicina interna, cirugía y urgencias de las tres instituciones seleccionadas. Se excluyeron a quienes estuvieran hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo o en el servicio de obstetricia.

Se consideraron como casos a los pacientes que en el programa de seguridad del paciente institucional y en la historia clínica tuvieran registrados como eventos adversos por lo menos una caída hospitalaria (de su altura, de la cama, en el baño o cualquier tipo de caída durante el proceso de hospitalización). Los controles fueron seleccionados de la base de datos global de pacientes atendidos en cada institución e incluyeron personas hospitalizadas en el mismo periodo de tiempo y en los mismos servicios. A partir del listado de posibles controles se realizó un muestreo aleatorio simple usando la función “Aleatorio” del programa Microsoft Excel 2013 hasta completar la muestra requerida; se verificó que durante la hospitalización los controles no hubieran presentado caídas intrahospitalarias revisando la base de datos del programa de seguridad del paciente de cada institución y su respectiva historia clínica.

El tamaño de la muestra se calculó utilizando el método de integración por partes con la función trigonométrica inversa arcoseno, pues su uso se indica para la comparación de dos proporciones independientes (una para los casos y otra para los controles)¹³ a dos colas y tiene una razón de asignación de 1 asumiendo un error alfa del 5%, un error beta del 20% y una proporción del 8% para los casos (acorde con Morse¹⁴) y del 16% para los controles (asumida por los investigadores); para esto se usó el programa Tamaño de Muestra 1.1 de la Pontificia Universidad Javeriana y como resultado se requirieron mínimo 270 casos y 270 controles. Se planteó como hipótesis nula la no asociación entre los factores de riesgo y presentar caída hospitalaria ($OR=1$), y como hipótesis teórica, que existen diversos factores sociodemográficos, clínicos y sociales que inciden en que una persona hospitalizada tenga o no una caída hospitalaria.

A partir de la revisión de la literatura y la experiencia clínica en relación al desenlace de caídas, inicialmente se identificaron 27 variables de interés. Antes de empezar la recolección de los datos se realizó una prueba piloto en la que se tomaron 5 casos por institución para verificar la disponibilidad y el estado de todas las variables, de tal manera que se verificó si era o no viable la medición de cada una de estas de manera estandarizada. Los resultados de la prueba piloto llevaron a disminuir el número de variables a tener en cuenta, por lo que se mantuvieron solo aquellas que estaban disponibles en los registros e historias clínicas de las tres instituciones; de este modo, finalmente se tuvieron en cuenta 17 variables de interés relacionadas con aspectos sociodemográficos, dispositivos médicos, medicamentos y educación brindada por el personal de enfermería. Las variables excluidas fueron grado de

escolaridad de paciente y familiares; número de pacientes por enfermera, por auxiliar de enfermería y por habitación; dolor; antecedente de caídas; riesgo de caída al ingreso; polimedication, y acompañamiento para desplazarse hasta el baño.

En relación a las variables de interés de este estudio, es necesario aclarar que todas se seleccionaron teniendo en cuenta las historias clínicas (notas médicas, notas de enfermería y demás registros estandarizados). Las variables numéricas se midieron con los datos específicos reportados en dichas historias, y las variables cualitativas con el registro o no de la variable correspondiente, por ejemplo tener catéter venoso periférico, contar con medidas de sujeción o sedación, tener una estancia hospitalaria mayor a 8 días, estar en tratamiento con medicamentos de alto riesgo, no contar con acompañante permanente, etc.

De igual forma se tuvo en cuenta la variable "paciente colaborador", que para el presente estudio se definió como aquel que, de acuerdo a lo registrado en la historia clínica, siguió las instrucciones dadas por el personal de enfermería y no tenía patologías ni condiciones clínicas que le generaran afectaciones a nivel neurológico.

Frente a las consideraciones éticas, es importante mencionar que se respetaron los principios para la investigación médica en seres humanos de la Declaración de Helsinki.¹⁵ Asimismo, la investigación se consideró sin riesgo dado que empleó la revisión de las historias clínicas de manera retrospectiva sin realizar ningún tipo de intervención en los pacientes, por lo cual no fue necesario solicitar firma de consentimiento informado, sino que se contó con el aval de las instancias pertinentes en los hospitales, quienes autorizaron el acceso a los datos.

De este modo, la investigación contó con el aval del comité de ética en investigación de una de las instituciones hospitalarias por medio del acta 443 del 22 de marzo de 2017 y las otras dos instituciones autorizaron el desarrollo del estudio tras remitirles este aval. En las fases de formulación de la investigación, recolección de datos y análisis de resultados se garantizó la confidencialidad y la veracidad de la información.

La investigación, por ser un estudio de casos y controles con información obtenida a partir de las historias clínicas, puede ser susceptible de sesgos de medición y de información, los cuales son difíciles de controlar al tratarse de un estudio retrospectivo; sin embargo, para mitigar esta situación se realizó una verificación de las variables registradas en cada historia clínica revisada teniendo en cuenta la misma estrategia de búsqueda y medición, tanto en casos como controles, lo cual se realizó por medio de un protocolo de medición establecido y aplicado de forma sistemática en la recolección de datos. Asimismo, la verificación de las variables de interés de registro clínico obligatorio se realizó en la prueba piloto y el modelo por variables de confusión se ajustó en el análisis de regresión logística.

Para el plan de análisis de las caídas y de las variables de interés se realizó un análisis bivariado y multivariado. El valor alfa definido para el contraste de hipótesis fue de 0.05, motivo por el cual se rechazó la hipótesis nula que tuvo valores p menores a este nivel. Las pruebas estadísticas utilizadas para la evaluación de asociación o independencia fueron chi-cuadrado y

exacta de Fisher.¹⁶ La medida de asociación utilizada fue el odds ratio (OR), el cual se obtuvo comparando la presencia y ausencia de la exposición a las caídas intrahospitalarias tanto en los casos como en los controles. Una vez finalizado el análisis bivariado, se construyó un modelo mediante la técnica de regresión logística paso a paso que permitió ajustar el valor del OR en función de una combinación de variables a la cual se le realizaron las pruebas de bondad de ajuste y multicolinealidad; el modelo se ajustó según las variables de confusión paciente no colaborador y estancia mayor a 8 días, además tuvo las siguientes características:

- Valor p=0.00.
- Casos correctamente clasificados: 69.54%.
- Prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow: 0.4396.
- Prueba de colinealidad: tolerancias >0.1 y factor de inflación de la varianza =1.22.

Resultados

Se incluyeron 690 pacientes distribuidos equitativamente por cada institución (cada hospital aportó 115 casos y 115 controles). Tanto para casos como para controles la mayoría de participantes eran hombres (57% vs. 60%, p=0.40), procedían de zona urbana (65% vs. 66%, p=0.16) y estaban afiliados al régimen contributivo (50% vs. 48%) (Tabla 1); en cuanto a la edad, en ambos grupos el promedio fue 62.50 años (desviación estándar: 19.68) y la mediana, 67 años con un rango intercuartílico de 50 a 78 años (Tabla 2). No se observaron diferencias significativas por edad (p=0.17).

A partir del análisis descriptivo, se evidenció que las siguientes variables clínicas se presentaron con mayor frecuencia en los casos que en los controles: estar en tratamiento con medicamentos de alto riesgo (85% vs. 59%), tener sonda urinaria (26% vs. 18%), tener catéter venoso central (11% vs. 4%) y contar con medidas de sujeción o sedación (18% vs. 4%) (Tabla 1).

Asimismo, se encontró que, en comparación con los controles, los casos tuvieron una mayor media de exposición a los siguientes factores: estancia hospitalaria (13 vs. 5 días), administración de medicamentos (7 vs. 5) y tener catéter venoso periférico (12 vs. 5 días) (Tabla 1).

En cuanto a los factores relacionados con el soporte social, en los casos el porcentaje de acompañamiento permanente por parte de un familiar fue 43%, mientras que en los controles fue 61% (Tabla 1).

Los OR crudos de los principales factores estudiados se presentan en la Tabla 3; allí se evidencian asociaciones significativas en variables clínicas como los días de estancia hospitalaria, donde se hizo una subdivisión en dos grupos, uno de corta estancia (<8 días) y otro de larga estancia (>8 días), siendo un factor de riesgo la estancia mayor a 8 días (OR=4.52, p=0.00). Otros factores de riesgo clínico encontrados fueron tener catéter venoso periférico (OR=5.78, p=0.00), contar con medidas de sujeción o sedación (OR=5.18, p=0.00), estar en tratamiento con medicamentos de alto riesgo (OR=3.94, p=0.00) y ser catalogado como un paciente no colaborador (OR=3.44, p=0.00). Al explorar factores como uso de timbre para el llamado de enfermería, instrucciones a pacientes y familiares, barandas arriba, entre otros, no se establecieron relaciones de riesgo (Tabla 3).

Tabla 1. Análisis descriptivo de las variables cualitativas.

	Variable	Caso	Control	Valor p *
		n (%)	n (%)	
Género	Femenino	150 (43%)	139 (40%)	0.40
	Masculino	195 (57%)	206 (60%)	
Procedencia	Urbano	223 (65%)	227 (66%)	0.16
	Rural	74 (21%)	57 (17%)	
	Dato ausente	48 (14%)	61 (18%)	-
Régimen de afiliación	Subsidiado	158 (46%)	159 (46%)	-
	Contributivo	173 (50%)	165 (48%)	
	Especial	2 (1%)	10 (3%)	
	Vinculado	7 (2%)	7 (2%)	-
	Particular	5 (1%)	4 (1%)	
Medicamento de alto riesgo	Sí	293 (85%)	203 (59%)	0.00
	No	52 (15%)	142 (41%)	
Catéter venoso central	Sí	39 (11%)	13 (4%)	0.00
	No	306 (89%)	332 (96%)	
Sonda nasogástrica	Sí	35 (10%)	14 (4%)	0.00
	No	310 (90%)	331 (96%)	
Sonda urinaria	Sí	91 (26%)	62 (18%)	0.01
	No	254 (74%)	283 (82%)	
Drenaje	Sí	17 (5%)	8 (2%)	0.07
	No	328 (95%)	337 (98%)	
Catéter venoso periférico	Sí	339 (98%)	313 (91%)	0.00
	No	6 (2%)	32 (9%)	
Instrucciones a pacientes y familiares	Sí	168 (49%)	176 (51%)	0.54
	No	177 (51%)	169 (49%)	
Barandas arriba	Presente	245 (71%)	242 (70%)	0.80
	Ausente	100 (29%)	103 (30%)	
Uso de llamado	Presente	135 (39%)	124 (36%)	0.39
	Ausente	210 (61%)	221 (64%)	
Acompañante permanente	Presente	150 (43%)	211 (61%)	0.00
	Ausente	195 (57%)	94 (27%)	
	Dato ausente	0 (0%)	40 (12%)	-
Paciente colaborador	Colabora	277 (80%)	322 (93%)	0.00
	No colabora	68 (20%)	23 (7%)	
Familiar colaborador	Colabora	301 (87%)	318 (92%)	0.03
	No colabora	44 (13%)	27 (8%)	
Medidas de sujeción o sedación	Sí	62 (18%)	14 (4%)	0.00
	No	283 (82%)	(96%)	

* El nivel de significancia fue p<0.05.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Análisis descriptivo de las variables cuantitativas.

Variable	Caso Mediana (p25-p75)	Control Mediana (p25-p75)	Total Mediana (p25-p75)
Edad	67.0 (54-78)	65.0 (47-77)	67.0 (50-78)
Estancia	13.0 (7-23)	5.0 (2-9)	8.0 (3 - 17)
Número de medicamentos	7.0 (5-10)	5.0 (3-7)	6.0 (4-9)
Número de medicamentos alto riesgo (diurético, hipnóticos, entre otros)	2.0 (1-4)	1.0 (0-2)	2.0 (0-3)
Variable	Caso Media (σ)	Control Media (σ)	Total Media (σ)
Días catéter venoso periférico	12.0 (6-21)	5.0 (2-9)	7.0 (3-16)
Días catéter venoso central	1.7 (6.2)	0.3 (2.3)	1.0 (4.7)
Días sonda nasogástrica	1.3 (5.4)	0.5 (6.3)	0.9 (5.9)
Días sonda urinaria	3.4 (10.0)	1.7 (8.5)	2.6 (9.3)
Días dren	1.2 (9.8)	0.2 (2.1)	0.7 (7.1)

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Análisis bivariado para cálculo de odds ratio.

ID	Variable	OR	IC95%	Valor p *
1	Catéter venoso periférico	5.78	2.33-17.09	0.00
2	Medidas de sujeción o sedación	5.18	2.79-10.22	0.00
3	Estancia mayor a 8 días	4.51	3.23-6.30	0.00
4	Medicamentos de alto riesgo (diurético, hipnóticos, entre otros)	3.94	2.70-5.79	0.00
5	Paciente no colaborador	3.44	2.05-5.39	0.00
6	Catéter venoso central	3.25	1.66-6.77	0.00
7	No contar con acompañante permanente	2.92	2.08-4.09	0.00
8	Sonda nasogástrica	2.67	1.37-5.47	0.00
9	Drenaje	2.18	0.88-5.92	0.07
10	Familiar no colaborador	1.72	1.01-2.97	0.03
11	Sonda urinaria	1.64	1.12-2.40	0.01
12	Edad mayor a 67 años	1.23	0.90-1.68	0.17
13	No tener barandas arriba	0.96	0.68-1.35	0.80
14	No contar con instrucciones para el paciente ni el familiar	0.91	0.67-1.24	0.54
15	Género	0.88	0.64-1.20	0.39
16	No usar el llamado (timbre)	0.87	0.63-1.20	0.39

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

* El nivel de significancia fue $p < 0.05$

Fuente: Elaboración propia.

A partir del análisis de regresión logística, se evidenció que en la población estudiada las variables clínicas que influyeron en la presentación de caídas intrahospitalarias fueron: tener catéter venoso periférico, tener medidas de sujeción o sedación, tener una estancia mayor a 8 días y estar en tratamiento con medicamentos de alto riesgo; por su parte, la variable relacionada con

el soporte social involucrada fue no contar con acompañante permanente. La variable paciente colaborador no arrojó resultados significativos, pero se mantuvo en el modelo por su relevancia clínica y por ser un posible factor de confusión, pues al medir de forma prospectiva su ausencia o presencia se pueden obtener resultados más contundentes. Otros factores de confusión del modelo

fueron la estancia hospitalaria, el género y la edad; estos dos últimos no fueron incluidos en el modelo final, ya que no presentaron significancia estadística (Tabla 4).

Tabla 4. Valores de odds ratio de la regresión.

Variable	OR	IC95%	Valor p *
Catéter venoso periférico	2.92	1.01-8.43	0.04
Medidas de sujeción/sedación	2.35	1.11-4.97	0.02
Estancia mayor a 8 días	2.85	2.0-4.06	0.00
Medicamentos de alto riesgo (diurético, hipnóticos, entre otros)	2.82	1.86-4.28	0.00
Paciente no colaborador	1.61	0.84-3.00	0.14
No contar con acompañante permanente	2.68	1.87-3.83	0.00

OR: Odds ratio.

* El nivel de significancia fue $p < 0.05$.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

La presente investigación aporta resultados significativos al identificar factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos que pueden ser intervenidos en las instituciones estudiadas con el fin de disminuir el riesgo de caídas. Entre los factores encontrados se destacan contar con medidas de sujeción o sedación, tener catéter venoso periférico, tener una estancia hospitalaria mayor a 8 días, no ser un paciente colaborador, no tener acompañante permanente y usar medicamentos de alto riesgo como diuréticos, hipnóticos y sedantes.

Lo anterior es un aporte al desarrollo conceptual de los factores de riesgo para caídas en escenarios hospitalarios de las regiones Andina y Orinoquia de Colombia, y puede ser usado como referente para el país, pues evidencia que es necesario focalizar los esfuerzos clínicos en la mitigación de los factores de riesgos sociodemográficos, clínicos y de soporte social antes mencionados.

A partir de los resultados encontrados es posible generar un espacio de reflexión e investigación acerca de cómo los factores de riesgo de caídas intrahospitalarias podrían ser gestionados de forma eficaz y efectiva, pues muchos se relacionan directamente con condiciones propias de las estructuras organizacionales de las instituciones hospitalarias, incluyendo el rol que estas le asignan a los familiares, la estandarización indiscriminada de medidas de seguridad del paciente (que en muchos casos no da cuenta de las necesidades reales e individuales de cada paciente), las dinámicas de atención en salud y las condiciones laborales del personal sanitario.

Respecto a los dispositivos médicos, se evidencia que tener sonda vesical es un factor que aumenta el riesgo de presentar caídas, contrario a lo reportado por Méndez-Fandiño,⁶ quien no encontró significancia estadística; esta diferencia podría explicarse porque la frecuencia de uso de la sonda y la muestra obtenida en los dos estudios fueron distintas. Dados los resultados del presente estudio, se puede afirmar que tener un dispositivo de esta naturaleza limita la movilidad del paciente y afecta su posición, haciendo que pueda

tropezar fácilmente y se incremente el riesgo de caídas; por tanto, es fundamental extremar el cuidado de dichos pacientes al tiempo que se hace énfasis en la necesidad de programas de educación que adviertan del riesgo adicional que puede causar el uso de estos dispositivos.^{17,18}

El tener catéter venoso periférico también aumentó el riesgo de caídas, lo que concuerda con lo reportados por Méndez-Fandiño.⁶ Dado que este tipo de dispositivos se emplea con alta frecuencia en la atención habitual de los pacientes hospitalizados, es importante evaluar la pertinencia de su uso valorando otras opciones de tratamiento, pues con este aumenta el riesgo de caídas e infecciones. Por tanto, es importante que se entrene al personal de salud, al paciente y a su familia sobre el manejo de catéteres.¹⁷⁻¹⁸

Al valorar el uso de otros dispositivos médicos como la sonda nasogástrica, los drenajes y el catéter venoso central, no se encontró que tuvieran significancia estadística como factores que aumentan el riesgo de caídas, lo que concuerda con lo reportado por Méndez-Fandiño.⁶ Estos dispositivos son de bajo uso y están reservados para pacientes con manejos terapéuticos avanzados; sin embargo, al ser invasivos generan alto riesgo clínico de caídas y otros eventos adversos. Aun cuando en el presente estudio no se establecieron relaciones de riesgo por el uso de estos dispositivos, es un factor que debe ser tenido en cuenta por el equipo de salud.

Frente a las intervenciones de enfermería en la prevención de caídas, el mantener las barandas arriba no fue una variable con significancia estadística, lo cual es ratificado por otros estudios como los de Méndez-Fandiño⁶ y Tapia-Cólex *et al.*¹⁹ Esto puede deberse a que si dicha intervención no es supervisada y adaptada a la necesidad del paciente, las barandas pasan a ser un riesgo y no una medida de protección, pues los pacientes al verse encerrados toman decisiones como saltar sobre estas o deslizarse por los espacios libres, viéndose expuestos a caídas de mayor impacto.

La variable uso del timbre para llamar a enfermería no presentó significancia estadística en el presente estudio, lo que concuerda con otras investigaciones^{17,18,20} en donde tampoco fue posible definirla como un factor de riesgo o protector; no obstante, en dichos estudios sí se estableció que si se optimiza su uso este puede ser un factor protector.

Las últimas dos variables (barandas arriba y uso de timbre) dependen de los recursos físicos de las instituciones, las cuales deben hacerles un adecuado mantenimiento que garantice su funcionamiento, y de esta manera sea posible identificar su impacto real.

Las condiciones patológicas que alteran el pensamiento prolongan la estadía de los pacientes;^{8-11,21} en este sentido, en el presente estudio una estancia mayor a 8 días se identificó como un factor que aumenta el riesgo de caídas ($OR=4.51$; $IC95\% = 3.23-6.30$). Estas condiciones requieren, como parte de su manejo, la implementación de medidas de sujeción y sedación del paciente, las cuales también aumentan el riesgo de estos eventos ($OR=5.18$; $IC95\% = 2.79-10.22$; $p=0.00$); no obstante, son un factor que se puede optimizar al mejorar la condición mental del paciente con medidas como usar los medicamentos de manera óptima, recordarle al paciente su ubicación espaciotemporal para que identifique el lugar y la fecha en que está, entre otras.

Además, es de resaltar que en pacientes en estado de agitación que requieren manejo con antipsicóticos hay que tener en cuenta que estos medicamentos pueden provocar efectos extrapiramidales y, en consecuencia, propiciar las caídas.¹¹

Es importante mencionar que los medicamentos de sedación que más se relacionan con caídas son los neurolépticos y las benzodiacepinas.²² En el presente estudio el 72% de los participantes de ambos grupos consumían medicamentos que aumentan el riesgo de caída, incluidos hipnóticos, antidepresivos, psicotrópicos, diuréticos, etc. También se debe destacar que las patologías orgánicas de los pacientes hospitalizados pueden interactuar con los medicamentos y producir reacciones idiosincráticas y efectos secundarios, los cuales aumentan la frecuencia de caídas; acerca de esto, la literatura indica que el riesgo de caída aumenta si se usan más de 10 medicamentos.²³

Por otra parte, el hecho de que el paciente y los familiares no sean colaboradores aumenta significativamente el riesgo de caídas intrahospitalarias ($OR=3.44$, $IC95\% = 2.05-5.93$ y $OR=1.72$, $IC95\% = 1.01-2.97$, respectivamente), lo que evidencia la importancia de que todos los actores participen activamente en la realización de actividades de prevención de estos eventos. En este contexto se deben analizar los casos en que, de forma contraproducente, las instituciones hospitalarias limitan, como parte de sus normativas, los horarios de visitas y el acompañamiento que los familiares realizan a los pacientes.

Lo anterior se relaciona con lo mencionado por el Ministerio de Salud de Colombia²⁴ en la guía técnica “Buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud”, en la cual se establecen como factores importantes de riesgos de caídas que el paciente esté sin apoyo familiar o de cuidadores; que tenga una actitud resistente, agresiva o temerosa, y que no haya adherencia a los protocolos de acompañamiento en pacientes de alto riesgo.

En el presente estudio se reportó que las instrucciones a pacientes y familiares no tuvieron significancia estadística ($OR=0.91$, $IC95\% = 0.67-1.24$, $p=0.54$); sin embargo, desde el punto de vista de la práctica clínica estas instrucciones son de vital importancia en los procesos de atención en salud. En este sentido, el hecho de que esta variable no haya tenido significancia estadística puede deberse, entre otros factores, al subregistro de las intervenciones educativas en la atención en salud sobre caídas intrahospitalarias que brinda el personal de enfermería. Es importante señalar que este subregistro puede estar relacionado con aspectos inherentes a las cargas laborales a las que se ven sometidos los profesionales de enfermería en la mayoría de instituciones de salud en Colombia, lo que implica centrarse más en aspectos logísticos y administrativos, que en el cuidado directo de los pacientes a cargo. Además, estas cargas laborales conllevan al desgaste laboral y a una consecuente baja satisfacción laboral en estos profesionales.²⁵ En este sentido, las condiciones laborales de los profesionales de la salud en hospitales y demás instituciones de salud son determinantes en cuanto a la seguridad del paciente, ya que un ambiente laboral favorable permitirá prestarles una mejor atención, lo cual hará que estos tengan una mejor percepción de su seguridad. Teniendo en cuenta lo anterior, si los hospi-

tales mejoran el entorno laboral de los profesionales de la salud, en particular de los enfermeros, es probable que la frecuencia de eventos adversos, como las caídas intrahospitalarias, disminuya.²⁶

La presente investigación tuvo como limitación que, por su diseño, la información disponible se limitó a lo consignado en las historias clínicas, encontrándose que no siempre estaban completas. Esta situación generó que 10 de las 27 variables consideradas de importancia como factores de riesgo, tanto desde la experiencia clínica como a partir de lo reportado en la literatura, no pudieran ser medidas, pues no se contaba con la disponibilidad de los datos; por tanto, es necesario plantear otro tipo de diseño en el que se identifique la relación entre las caídas y estas variables (grado de escolaridad de paciente y familiares; número de pacientes por enfermera, por auxiliar de enfermería y por habitación; dolor; antecedente de caídas; riesgo de caída al ingreso; polimedición, y acompañamiento para desplazarse hasta el baño).

A pesar de las limitaciones propias del diseño de casos y controles y los posibles sesgos en la medición y la información, el presente estudio es el primero de tipo multicéntrico y con una muestra mayor a 500 pacientes que explora en Colombia variables que incluyen la participación del paciente y su familia como sujetos activos en la prevención de las caídas intrahospitalarias. Además, presenta evidencia local que permite estructurar los programas de seguridad del paciente en las instituciones participantes respecto a la prevención de estos eventos.

En este sentido, es importante realizar nuevos estudios con diseños de investigación mixta que integren un componente cualitativo y uno prospectivo cuantitativo, y permitan ampliar el conocimiento de este fenómeno de interés determinando las causas de las caídas intrahospitalarias y midiendo las variables de importancia clínica que influyen en su prevención (escolaridad del paciente y su familia; acompañamiento en el desplazamiento al baño y en actividades de aseo personal; presencia de dolor; antecedente de caídas; número de pacientes por enfermera, por auxiliares de enfermería y por habitación, y otras que se consideren relevantes).

Conclusiones

Al gestionar los factores de riesgo de caídas intrahospitalarias es posible realizar una intervención oportuna y de impacto que fortalezca la seguridad del paciente e involucre personal asistencial, pacientes y familiares.

En el presente estudio se evidenció que los factores de riesgo relacionados a caídas en las tres instituciones estudiadas y que requieren ser abordados para prevenir y disminuir la presentación de estos eventos adversos son: tener catéter venoso periférico, contar con medidas de sujeción/sedación, tener una estancia hospitalaria mayor a 8 días, usar medicamentos de alto riesgo y no contar con acompañante permanente. Estos resultados pueden ser tenidos en cuenta por otros hospitales del país para mejorar el cuidado de sus pacientes y prevenir las caídas intrahospitalarias dentro de sus instalaciones.

Se recomienda realizar estudios prospectivos y con diseños de investigación mixta que permitan evidenciar causalidad y tener un conocimiento más amplio

de este fenómeno de interés. Frente a la participación del paciente y su familia, y la mitigación de los factores de riesgo de las caídas intrahospitalarias, es necesario fortalecer la manera en que— desde las diferentes disciplinas de las ciencias de la salud, desde las instituciones hospitalarias y desde los entes gubernamentales en salud— se desarrollan las gestiones multinivel y multimodales para su prevención. En cuanto a la calidad de las historias clínicas, es evidente la necesidad de mejorar su continuidad, oportunidad y pertinencia.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Al Hospital Universitario de La Samaritana E.S.E., la Clínica Cooperativa de Villavicencio, la Fundación Hospital San Carlos y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Caídas. Nota descriptiva No. 344. Nueva York: OMS; 2012 [cited 2017 Jul 10]. Available from: <https://bit.ly/2Qkq0HA>.
- Da Costa BR, Rutjes AW, Mendy A, Freund-Heritage R, Vieira ER. Can falls risk prediction tools correctly identify fall-prone elderly rehabilitation inpatients? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(7):e41061. <http://doi.org/c8m6>.
- Siqueira FV, Facchini LA, Silveira DS, Piccini RX, Tomasi E, Thumé E, et al. Prevalence of falls in elderly in Brazil: a countrywide analysis. *Prevalência de quedas em idosos no Brasil: uma análise nacional*. Cad. Saúde Pública. 2011;27(9):1819-26. <http://doi.org/bq33q2>.
- Malta DC, Silva MM, Mascarenhas MD, Sá NN, Moraes-Neto OL, Bernal RT, et al. The characteristics and factors of emergency service visits for falls. *Rev Saúde Pública*. 2012;46(1):128-37. <http://doi.org/fzdvkq>.
- Severo IM, Almeida Mde A, Kuchenbecker R, Vieira DF, Weschenfelder ME, Pinto LR, et al. Risk factors for falls in hospitalized adult patients: an integrative review. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(3):540-54. <http://doi.org/c8m8>.
- Méndez-Fandiño YR. Factores de riesgo de caídas intrahospitalarias en pacientes de 65 años o mayores en la Fundación Cardioinfantil [tesis de especialización]. Bogotá D.C.: Facultad de Medicina, Universidad de Rosario; 2010.
- Torres D. Experiencias en la reducción y prevención de caídas de pacientes en el hospital universitario de la Samaritana: 20 años de aprendizajes institucionales. Bogotá D.C.: Hospital Universitario de La Samaritana; 2016.
- Willems LM, Watermann N, Richter S, Kay L, Hermse AM, Knake S, et al. Incidence, Risk Factors and Consequences of Epilepsy-Related Injuries and Accidents: A Retrospective, Single Center Study. *Front Neurol*. 2018;9:414. <http://doi.org/gdsxwn>.
- Kamil RJ, Bakar D, Ehrenburg M, Frankenthaler S, Wei EX, Anson E, et al. "Text It" program to track falls in patients with Alzheimer's disease and dementia. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:137-40. <http://doi.org/c8m9>.
- Ang HT, Lim KK, Kwan YH, Tan PS, Yap KZ, Banu Z, et al. A Systematic Review and Meta-Analyses of the Association Between Anti-Hypertensive Classes and the Risk of Falls Among Older Adults. *Drugs Aging*. 2018;35(7):625-35. <http://doi.org/c8nb>.
- Stubbs B, Mueller C, Gaughran F, Lally J, Vancampfort D, Lamb SE, et al. Predictors of falls and fractures leading to hospitalization in people with schizophrenia spectrum disorder: A large representative cohort study. *Schizophr Res*. 2018;201:70-8. <http://doi.org/gfp74d>.
- Ruiz-Morales A, Gómez-Restrepo C. Epidemiología Clínica Investigación clínica aplicada. Bogotá D.C.: Editorial Médica Panamericana; 2015.
- Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(7):267-76.
- Morse JM. Enhancing the safety of hospitalization by reducing patient falls. *Am J Infect Control*. 2002;30(6):376-80. <http://doi.org/c9k7dq>.
- World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013.
- Nordness RJ, editor. Epidemiología y Bioestadística: Secretos. Boston: Elsevier; 2006.
- Hopewell S, Adedire O, Copsey BJ, Boniface GJ, Sherrington C, Clemson L, et al. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD012221. <http://doi.org/dpwh>.
- Gustavsson J, Jernbro C y Nilson F. There is more to life than risk avoidance - elderly people's experiences of falls, fall-injuries and compliant flooring. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2018;13(1):1479586. <http://doi.org/gd8r8d>.
- Tapia-Cólex ML, Salazar-Ceferino Mdel C, Cortés-Villarreal G, Martínez-Santana H. Factores que influyen en el riesgo de caída de los pacientes hospitalizado. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica*. 2012;20(1):7-11.
- Diccini S, Pinho PG, Silva FO. Evaluación de riesgo e incidencia de caídas en pacientes de neurocirugía. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2008;16(4):752-7. <http://doi.org/cn6knk>.
- Rochefort CM, Ward L, Ritchie JA, Girard N, Tamblyn RM. Patient and nurse staffing characteristics associated with high sitter use costs. *J Adv Nurs*. 2012;68(8):1758-67. <http://doi.org/cj7q5q>.
- Silva-Gama ZA Da, Gómez-Conesa A, Sobral-Ferreira M. Epidemiología de caídas de ancianos en España. Una revisión sistemática, 2007. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82(1):43-55. <http://doi.org/cxnw43>.
- Salgado R, Lord SR, Packer J, Ehrlich F. Factors associated with falling in elderly hospital patients. *Gerontology*. 1994;40(6):325-31. <http://doi.org/fwqj47>.
- Colombia. Ministerio de Salud. Procesos para la prevención y reducción de la frecuencia de caídas. Paquetes instructivos Guía técnica "Buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud". Versión 2.0. Bogotá D.C.: MinSalud; 2009 [cited 2020 Mar 2]. Available from: <http://bit.ly/2vxJ5yy>.
- Cogollo-Milanés Z, Batista E, Cantillo C, Jaramillo A, Rodelo D, Meriño G. Desgaste profesional y factores asociados en personal de enfermería de servicios de urgencias de Cartagena, Colombia. *Aquichan*. 2010;10(1):43-51.
- Escobar-Aguilar G, Gómez-García T, Ignacio-García E, Rodríguez-Escobar J, Moreno-Casbas T, Fuentelsaz-Gallego C, et al. Entorno laboral y seguridad del paciente: comparación de datos entre los estudios SENECA y RN4CAST. *Enferm Clin*. 2013;23(3):103-13. <http://doi.org/f2jp6j>.



Revista de la Facultad de Medicina

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71715>

Recibido: 15/04/2018. Aceptado: 14/06/2018

Distribución geográfica y factores de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente en el centro de Perú

Geographical distribution and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in central Peru

Raúl Montalvo-Otivo^{1,2}, María Ramírez-Breña³, Astrid Bruno-Huamán³, Milagros Damián-Mucha³, Stephany Vilchez-Bravo³, Merly Quisurco-Cárdenas³

¹ Universidad Nacional de Centro de Perú - Facultad de Medicina Humana - Huancayo - Perú.

² Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión - Servicio de Infectología - Huancayo - Perú.

³ Universidad Continental - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina Humana - Sociedad Científica Médico Estudiantil Continental (SOCIMEC) - Huancayo - Perú.

Correspondencia: Raúl Montalvo Otivo. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de Centro de Perú. Avenida Mariscal Castilla 3909, Huancayo 12006, oficina: Secretaría de Medicina. Teléfono: +51 064481064 , Huancayo. Perú. Correo electrónico: otivo3@hotmail.com.

Resumen

Introducción. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), definida como aquella en la que hay resistencia a isoniacidia y rifampicina, representa una seria amenaza para la salud pública, ya que en 2018 se reportaron cerca de medio millón de nuevos casos de tuberculosis resistente a la rifampicina, de los cuales el 78% tenían TB-MDR. En Perú, 6 personas se enferman de tuberculosis (TB) cada hora y de los 27 000 casos notificados de enfermedad activa por año, el 10% corresponde a TB-MDR.

Objetivo. Determinar la distribución geográfica de la TB-MDR y los factores de riesgo de esta enfermedad en la región de Junín, ubicada en el centro de Perú.

Materiales y métodos. Estudio longitudinal retrospectivo de casos y controles que incluyó 3 602 personas con diagnóstico de tuberculosis confirmado con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* entre enero y diciembre de 2016. Los casos fueron los pacientes con diagnóstico de TB-MDR y los controles, los demás pacientes.

Resultados. Se encontró una mayor prevalencia de casos de TB-MDR en la selva central de Perú, zona con alta incidencia de TB. Al realizar el análisis multivariado, se encontraron los siguientes factores de riesgo de multidrogorresistencia: antecedente de tratamiento de la TB (OR: 1.61, IC95%: 1.14-3.26), fracaso del tratamiento previo (OR: 5.84, IC95%: 4.03-8.21) y contacto intradomiciliario con personas con TB-MDR (OR: 91.57, IC95%: 34.56-289.14).

Conclusiones. La distribución geográfica de la TB-MDR es de tipo no heterogéneo con alta incidencia en la selva central. En pacientes con diagnóstico reciente de TB, se debe considerar la posibilidad de TB-MDR si presentan alguno de los factores de riesgo identificados aquí y proceden de alguna zona de alta prevalencia de esta enfermedad.

Palabras clave: Tuberculosis; Tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; Factores de riesgo (DeCS).

Abstract

Introduction: According to the World Health Organization, multidrugresistant tuberculosis (MDR TB), defined as TB cases in which there is resistance to rifampicin and isoniazid, is a serious threat for public health, since nearly half million new cases of rinfampicin-resistant TB were reported in 2018, of which 78% were MDR TB. In Peru, 6 people fall ill with tuberculosis (TB) every hour and out of the 27 000 active TB cases reported per year, 10% are MDR TB cases.

Objective: To determine the geographical distribution of MDR TB and the risk factors of this disease in the Junín region, located in central Peru.

Materials and methods: Retrospective longitudinal case-control study. The study population consisted of 3 602 people with TB diagnosis confirmed with positive cultures for *M. tuberculosis* between January and December 2016. Cases were made up of patients diagnosed with MDR TB, and the remaining patients were the controls.

Results: A higher prevalence of MDR-TB cases was observed in the central jungle of Peru, an area with a high incidence of TB. After performing the multivariate analysis, the following risks factors for developing multidrug resistance were found: history of TB treatment (OR: 1.61, 95%CI: 1.14-3.26), prior treatment failure (OR: 5.84, 95%CI: 4.03-8.21) and intra-household contact with people with MDR-TB (OR: 91.57, 95%CI: 34.56-289.14).

Conclusions: The geographical distribution of MDR TB is non-heterogeneous and has a high incidence in the central jungle. In the case of patients recently diagnosed with TB, the possibility of MDR TB diagnosis should be considered if they have at least one of the risk factors identified here and come from an area where this disease is highly prevalent.

Keywords: Tuberculosis; Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Risk Factors (MeSH).

Montalvo-Otivo R, Ramírez-Breña M, Bruno-Huamán A, Damián Mucha M, Vilchez-Bravo S, Quisurco-Cárdenes M. Distribución geográfica y factores de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente en el centro de Perú. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):245-50. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71715>

Introducción

La rifampicina es el fármaco de primera línea más efectivo para el tratamiento de la tuberculosis (TB); sin embargo, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), definida como aquella en la que hay resistencia a isoniacida y rifampicina, representa una seria amenaza para la salud pública, ya que en 2018 se reportaron cerca de medio millón (IC95%: 420 000-560 000) de nuevos casos de tuberculosis resistente a la rifampicina, de los cuales el 78% tenía TB-MDR.¹ En las Américas, se estima que existen 11 000 personas con TB-MDR y que el 53.6% de los casos se encuentran en Perú y Brasil.² Específicamente en Perú, 6 personas se enferman de tuberculosis (TB) cada hora y de los cerca de 27 000 casos notificados de enfermedad activa por año, el 10% corresponde a TB-MDR.³⁻⁵

Respecto a los factores de riesgo asociados a la TB-MDR, el estudio de Crispín *et al.*⁶ reporta que el 22% de los casos había tenido contacto con otros pacientes con esta enfermedad, lo que coincide con lo registrado por Avalos-Rodríguez *et al.*⁷ quienes además encontraron que la edad mayor a 40 años es un factor protector para la TB-MDR primaria.

A pesar de que la incidencia de la TB disminuye 2% cada año, los casos de TB-MDR se incrementan en forma exponencial,¹ pues la aparición de cepas resistentes ha complicado las actividades de prevención y control. Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue determinar la distribución geográfica de la TB-MDR y los factores de riesgo asociados a esta enfermedad en la región Junín, ubicada en el centro del Perú.

Materiales y métodos

Fuentes de datos

Los datos analizados se recolectaron de dos fuentes, por un lado se consultó la bases de datos de vigilancia de TB del Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú, de donde se tomó la información registrada en la región de Junín entre enero del 2006 y diciembre del 2016; por el otro, se tuvieron en cuenta los registros de pacientes que recibieron tratamiento antituberculoso y fueron notificados por la Dirección Regional de Salud de Junín en el mismo periodo de tiempo.

Procedimiento

En los pacientes con sospecha de TB se debe seguir un protocolo en el cual el primer examen solicitado es el estudio de esputo. Las muestras para este se toman en cada establecimiento de salud y los resultados que presentan baciloscopía positiva se llevan al laboratorio del INS para confirmar el diagnóstico mediante las pruebas microbiológica y de sensibilidad antimicrobiana, según lo establece la norma técnica nacional.⁸

En Perú las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizan mediante el método Löwenstein-Jensen,

pero también existen las pruebas basadas en el método de observación directa (MODS o de Caviedes), el sistema MGIT, la prueba GeneXpert MTB/RIF y la prueba molecular Genotype. Para solicitar estos cultivos, el personal de salud debe llevar la muestra al INS junto con un formulario de datos generales; los resultados se reportan a través de la página web de la entidad (primera base de datos consultada en la presente investigación).

Para iniciar el tratamiento, el médico debe llenar un formulario en el que se consignan los datos sociodemográficos y clínicos del paciente, los cuales son notificados mensualmente a la Dirección Regional de Salud de Junín (segunda base de datos consultada en la presente investigación).

Los pacientes comienzan su tratamiento de forma ambulatoria, pero deben acudir a diario a las instituciones de salud para recibir la medicación por parte del personal encargado (estrategia DOTS plus); si presentan algún tipo de descompensación antes o durante el tratamiento, son internados en el hospital de su jurisdicción hasta alcanzar la mejoría clínica. Los pacientes con TB-MDR o extremadamente resistente (TB-XDR) reciben terapia en el centro hospitalario de su localidad y son evaluados por el comité de expertos en el manejo de esta patología, el cual está conformado por neumólogos, infectólogos, pediatras y psiquiatras. El tratamiento y los exámenes de diagnóstico son gratuitos y se rigen según las recomendaciones de la OMS.⁹

Análisis estadístico

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo de casos y controles que incluyó 3 602 pacientes con diagnóstico de TB confirmado con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* entre enero del 2006 y diciembre del 2016 en la región de Junín (Figura 1). Los casos fueron los pacientes con diagnóstico de TB-MDR y los controles, los demás pacientes con cultivo positivo.

Para estimar la incidencia media anual de TB-MDR por cada 100 000 habitantes se dividió el recuento de casos reportados en las bases de datos consultadas entre la población total de Junín en el período de estudio, dato que fue obtenido del censo nacional de 2016.¹⁰ Además de la incidencia general, se estimaron las tasas de incidencia por edad, sexo, casos nuevos, casos previamente tratados y procedencia. En el caso de pacientes que habían tenido dos episodios de TB durante el período de estudio, se consideraron como dos casos incidentales debido a que cada caso recurrente se diagnosticó y trató de manera independiente.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión de Huancayo mediante el acta No. 028-2017-HRDCQ-DAC del 10 de abril de 2017. Todos los procedimientos siguieron los lineamientos para la investigación en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki.¹¹

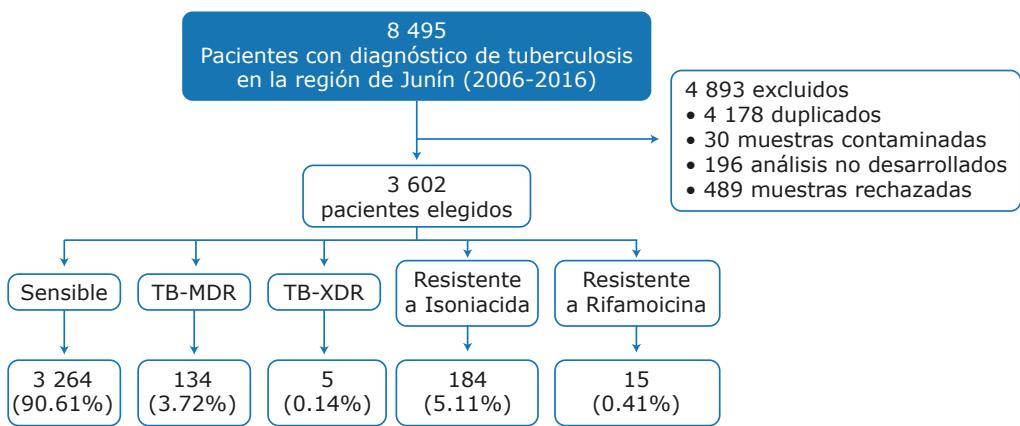


Figura 1. Población de estudio según el tipo de resistencia a fármacos antituberculosos.
TB-MDR: tuberculosis multidrogorresistente; TB-XDR: tuberculosis extremadamente resistente.
Fuente: Elaboración propia.

Resultados

De los 3 602 pacientes estudiados, 3 264 (90.61%) presentaron TB sensible y 134 (3.72%), TB-MDR; el rango de edad más afectado fue el de 16 a 40 años, y el sexo masculino fue el más predominante en contraer TB. La incidencia de TB-MDR fue mayor en pacientes que habían recibido tratamiento previo (4.71 por cada 100 000

habitantes) que en quienes lo recibían por primera vez (3.61 por cada 100 000 habitantes). El tratamiento fracasó en el 100% de los pacientes con TB-XDR y en el 58.97% de quienes presentaron TB-MDR. El área urbana presentó mayor incidencia de TB-MDR en comparación con la zona rural: 9.83 y 0.48, respectivamente (Tabla 1). En la Tabla 2 se presentan las principales características de los casos de TB registrados según el año.

Tabla 1. Características de los pacientes diagnosticados con tuberculosis multidrogoresistente en Junín, Perú, entre enero de 2006 y diciembre de 2016.

Características	Casos notificados de TB sensible (n=3 264)	Casos notificados de TB-MDR (n=134)	Casos notificados de TB-XDR (n=5)	Incidencia de TB-MDR por cada 100 000 habitantes *
Total	3 264 (90.62%)/3 602	134 (3.72)/3 602	5 (0.0014%)/3 602	8.32
Edad	0-15 años 413 (12.65%)	4 (3.33%)	0	0.18
	16-40 años 1 497 (45.86%)	92 (68.33%)	1 (20%)	5.01
	40-60 años 629 (19.28%)	28 (20.84%)	3 (60%)	1.65
	>60 años 725 (22.21%)	10 (7.50%)	1 (20%)	0.61
Sexo masculino	2 034 (62.32%)	96 (71.64%)	4 (80%)	5.94
Casos nuevos	2 424 (74.26%)	72 (53.85%)	0	3.61
Casos tratados previamente	840 (25.74%)	62 (46.15%)	5 (100%)	4.71
Casos de fracaso al tratamiento previo	713 (21.85%)	79 (58.97%)	5 (100%)	-
Área rural	1 033 (31.65%)	9 (6.72%)	0	0.48
Área urbana	2 231 (68.35%)	125 (93.28%)	5 (100%)	9.83

TB: tuberculosis; TB-MDR: tuberculosis multidrogorresistente; TB-XDR: tuberculosis extremadamente resistente.

* Población media de 1 302 269 habitantes.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Distribución de los casos de tuberculosis según año de estudio en la región de Junín, Perú.

Característica	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Promedio
Total	84	122	208	206	295	371	505	513	459	241	193	290.6
Edad (media)	30.9	36.3	36.2	35.3	36.2	39.9	37.4	32.4	36.3	39.5	35.4	35.9
Sexo femenino (%)	48.8	31.9	30.7	38.4	38.6	31.7	31.43	42.7	40.52	34.1	27.3	36.1
Gestantes (%)	4.5	3.4	3.2	5.3	8.4	4.4	4.8	5.1	3.5	5.1	3.9	4.7
VIH (%)	1.1	0.8	1.9	2.5	2.1	2.6	4.1	3.7	4.9	5.3	5.9	3.6
MDR (%)	0	0	8.09	16.9	10.3	12.5	10.3	12.5	11.1	13.2	11.4	9.7
XDR (n)	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0.5
Monoresistencia (n(%))	Isoniacida	9 (10.7)	31 (25.4)	28 (13.4)	16 (7.6)	23 (7.8)	24 (6.5)	12 (2.4)	8 (1.6)	6 (1.3)	13 (5.4)	4 (2.1)
	Rifampicina	3 (3.6)	0 (0)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)
	Etambutol	2 (2.4)	5 (4.1)	7 (3.4)	12 (0.6)	5 (1.7)	7 (1.9)	10 (3.8)	10 (1.9)	8 (1.7)	11 (4.6)	8 (4.2)
	Pirazinamida	0 (0)	4 (3.3)	6 (2.8)	8 (3.9)	4 (1.4)	12 (3.2)	12 (2.4)	8 (1.6)	5 (1.1)	5 (1.2)	7 (3.6)

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; TB-MDR: tuberculosis multidrogoresistente; TB-XDR: tuberculosis extremadamente resistente.

Fuente: Elaboración propia.

Al estudiar la distribución geográfica de la TB y evaluar la procedencia de los pacientes con TB-MDR y TB-XDR, se encontró mayor prevalencia en la ciudad de Satipo, que corresponde a la selva central del Perú y es una zona con alta incidencia de esta enfermedad.

En el análisis obtenido mediante regresión logística, las variables que presentaron riesgo de desarrollar multidrogoresistencia fueron antecedente de tratamiento para TB, fracaso del tratamiento previo y contacto intradomiciliario con personas con TB-MDR; la edad mayor a 40 años fue un factor protector (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo para el diagnóstico de tuberculosis multidrogoresistente en la región centro del Perú. 2006-2016.

Variable	OR crudo *	IC95%	OR multivariado †	IC 95%
Sexo masculino	1.50	1.03-2.19	1.24	0.93-2.30
Edad >40 años	0.62	0.42-0.92	0.61	0.41-0.90
Vivir en área urbana	2.99	0.91-4.32	-	-
Haber sido tratado previamente	2.47	1.56-3.91	1.61	1.14-3.26
Que el tratamiento previo hubiera fracasado	4.77	3.01-7.54	5.84	4.03-8.21
Tener contacto con personas con TBC-MDR	87.83	27.25-283.08	91.57	34.56-289.14

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

* Odds ratio obtenido de la relación independiente de las variables sin ajustar con otros factores

† Odds ratio obtenido mediante regresión logística del modelo multivariado.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Los resultados evidencian que, del total de pacientes con TB, cerca del 4% correspondió a TB-MDR, siendo más frecuente en personas menores de 40 años, con antecedente de TB, con algún fracaso previo al tratamiento antituberculoso y con contacto intradomiciliario con alguna persona con TB-MDR.

La mayoría (71.3%) de los paciente con TB-MDR correspondieron al sexo masculino, lo que concuerda con los estudios de Suárez-García *et al.*¹² en Madrid (España), Velásquez *et al.*¹³ en Perú, Mulu *et al.*¹⁴ en África y Ricks

*et al.*¹⁵ en Namibia, cuyos porcentajes de hombres afectados fueron 76.7%, 65.6%, 57.5% y 56%, respectivamente.

La literatura registra que la tasa de TB es más alta entre los hombres jóvenes.^{16,17} En el presente estudio, el 68.32% de los pacientes con TB-MDR tuvieron edades entre los 16 y los 40 años, lo que coincide con lo reportado por Mulu *et al.*¹⁴ en África.

Por otro lado, se evidenció que tener más de 40 años es un factor protector contra la TB-MDR, similar a lo registrado por Avalos-Rodríguez *et al.*⁷ en pacientes de Callao, Perú, pero contrario a lo reportado por Suárez-García *et al.* en Madrid, España,¹² quienes manifiestan que

tener edades entre 45 y 64 años se relaciona fuertemente con presentar esta enfermedad.

De igual forma, se evidenció que los pacientes con antecedente de tratamiento antituberculoso fueron 1.2 veces más propensos a contraer la variedad multidrogoresistente que quienes se contagian por primera vez. Al respecto, Torres-Chang *et al.*¹⁸ reportaron que 8 de cada 10 de estos pacientes adquirieron TB-MDR y en los estudios de Faustini *et al.*¹⁹ y Suárez-García *et al.*¹² el riesgo de contagio fue 10.2 (RR:10.2; $p=0.001$) y 3.4 (OR:3.4; $p=0.003$) veces mayor, respectivamente. Sin embargo, también se observó que el 53.9% de los casos notificados de TB-MDR ingresaron como nuevos, es decir sin diagnóstico o tratamiento previo, lo que llevó a pensar que el bacilo resistente circula en el medio ambiente con capacidad de infectar a la población sana sin antecedentes de tratamiento previo.

Todos los pacientes con TB-XDR fallecieron y la mortalidad por TB-MDR fue del 58.9%, lo que coincide con lo reportado por la OMS,¹ quien afirma que el porcentaje de fracaso al tratamiento de TB-MDR a nivel mundial es del 54%. También se encontró que la presencia de alguna comorbilidad crónica incrementa el riesgo de fallecer por TB, tal como lo reportan Montalvo *et al.*²⁰

Crispín *et al.*⁶, en un estudio similar, encontraron que el 36% de los casos habían fracasado al tratamiento previo con esquema uno (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) y que este factor estuvo asociado con TB-MDR. Al respecto, Suárez-García *et al.*¹² mencionan que el fracaso al tratamiento antituberculoso es uno de los factores predictores más fuertes para tener la variedad multidrogoresistente.

En el presente estudio se evidenció que quienes tenían contacto intradomiciliario con un paciente con TB-MDR tuvieron 91.6 veces más riesgo de contagiarse. Al respecto, Crispín *et al.*⁶ reportaron que el 22% de los casos estudiados de TB-MDR tuvieron contacto previo con pacientes con esta enfermedad y que este resultó un factor de riesgo para contagiarse; de igual forma, Según Torres-Chang *et al.*¹⁸ y Chen *et al.*²¹ el riesgo de contagio es 21 y 2 veces mayor, respectivamente, cuando existe contacto con una persona con este tipo de TB.

La distribución geográfica de la TB-MDR no es heterogénea, pero fue posible identificar una alta incidencia en la selva central peruana (Figura 2); esta identificación es importante porque permitirá asignar recursos y dirigir estudios a estas zonas, lo que a su vez reducirá el número de casos de TB-MDR.²²

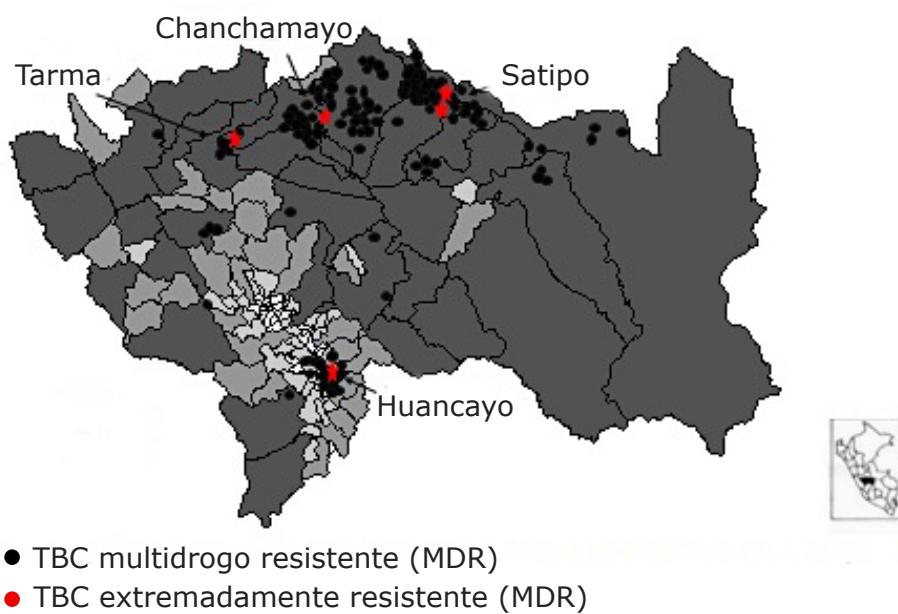


Figura 2. Distribución espacial de la tuberculosis multidrogoresistente en la región Junín, Perú.
Fuente: Elaboración propia.

Conclusión

La distribución geográfica de la TB-MDR en el centro del Perú es de tipo no heterogéneo con alta incidencia en la selva central. En pacientes con diagnóstico reciente de TB, se debe considerar la posibilidad de TB-MDR si proceden de alguna zona de alta prevalencia de la enfermedad y si presentan alguno de los factores de riesgo identificados (antecedente de tratamiento de la TB, fracaso de tratamiento previo y contacto intradomiciliario con personas con TB-MDR).

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la licenciada Eva Meza Inga, coordinadora regional de la Estrategia Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis en Junín, por su apoyo en la elaboración del artículo.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2019. Ginebra: WHO; 2019 [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://bit.ly/2X6a4Lz>.

2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Tuberculosis en las Américas 2018. Washington D.C.: OPS: 2018 [cited 2020 May 18]. Available from: <https://bit.ly/2LIaJNG>.
3. Del Castillo H, Mendoza-Ticona A, Saravia JC, Somocurcio JG. Epidemiología de tuberculosis multidroga resistente y extensivamente resistente a drogas (TB-MDR/XDR) en el Perú: Situación y propuestas para su control. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2009;26(3):380-6.
4. Perú. Ministerio de Salud Pública de Perú (MINSA). Situación de Tuberculosis en el Perú y la respuesta del Estado (Plan de Intervención, Plan de Acción). Lima: MINSA; 2017 [cited 2020 May 18]. Disponible en: <https://bit.ly/2LBhpgI>.
5. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2017;34(2):299-310.
6. Crispín V, Roque M, Salazar ME, Ruiz JR, Ortiz J, Almonacid A, et al. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en establecimientos de salud urbano marginales 2006-2008. Ciencia e Investigación. 2012;15(1):25-9.
7. Avalos-Rodríguez AC, Imán-Izquierdo FJC, Virú-Loza MA, Cabrera-Rivero J, Zárate-Robles AE, Meza-Monterrey MC, et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. An Fac Med. 2014;75(3):233-6. <http://doi.org/dpx2>.
8. Perú. Ministerio de Salud (MINSA). Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Lima: MINSA; 2013 [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://bit.ly/3b6ZwAW>.
9. World Health Organization (WHO). Treatment of drug-resistant tuberculosis. In: Treatment of Tuberculosis: Guidelines. Washington D.C.: WHO; 2010 [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://bit.ly/2vxNHF2>.
10. Perú. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Línea de base de los principales indicadores disponible de los objetivos de desarrollo sostenible (ODS). Lima: INEI; 2017 [cited 2020 May 18]. Available from: <https://bit.ly/2yigFdu>.
11. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013.
12. Suárez-García I, Rodríguez-Blanco A, Vidal-Pérez JL, García-Viejo MA, Jaras-Hernández MJ, López O, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(4):325-30. <http://doi.org/crr48c>.
13. Velásquez GE, Yagui M, Cegielski JP, Asencios L, Bayona J, Bonilla C, et al. Targeted Drug-Resistance Testing Strategy for Multidrug-Resistant tuberculosis detection, Lima, Peru, 2005-2008. Emerg Infect Dis. 2011;17(3):432-40. <http://doi.org/cqx69j>.
14. Mulu W, Mekonnen D, Yimer M, Admassu A, Abera B. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. Afr Health Sci. 2015;15(2):368-77. <http://doi.org/c8nh>.
15. Ricks PM, Mavhunga F, Modi S, Indongo R, Zezai A, Lambert LA, et al. Characteristics of multidrug-resistant tuberculosis in Namibia. BMC Infect Dis. 2012;12:2-8.
16. Perú. Ministerio de salud (MINSA). Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015. Lima: MINSA; 2016. Available from: <https://bit.ly/2Wnydi0>.
17. Comstock GW. Epidemiology of tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1982;125(3 Pt 2):8-15. Available from: <https://bit.ly/2UhSX7Q>.
18. Torres-Chang J, Franco-Kuroki ML, Franco-Fajardo H, Zapata-Ortega R. Factores de riesgo en la aparición de multidrogo pulmonar. Rev méd panacea. 2014;4(2):31-5.
19. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. Thorax. 2006;61(2):158-63. <http://doi.org/bgrmnm>.
20. Montalvo R, Bernabe-Ortiz A, Kirwan D, Gilman RH. Bioimpedance markers and tuberculosis outcome among HIV-infected patients. Afr J Infect Dis. 2018;12(2):47-54. <http://doi.org/c8nj>.
21. Chen J, Iglesias M, Chafloque R, Herrera L, Quiñones-Tafur M, Aguilar I, et al. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. Rev. cuerpo méd. HNAAA. 2013;6(2):16-9.
22. Basu S, Stuckler D, McKee M. Addressing institutional amplifiers in the dynamics and control of tuberculosis epidemics. Am J Trop Med Hyg. 2011;84(1):30-7. <http://doi.org/bkd5vp>.

Tabla de intercambios de alimentos para uso en pediatría

Food exchange list for pediatric use

Constanza Marín-Lizarazo¹  Mercedes Mora-Plazas²  Melier Vargas-Zárate² 

¹ Universidad de la Sabana - Facultad de Medicina - Chía - Colombia.

² Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Nutrición Humana - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Melier Vargas-Zárate. Departamento de Nutrición Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio: 471, oficina: 538. Teléfono: +57 1 3165000, ext.: 15108. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: mevargasz@unal.edu.co.

Resumen

Introducción. Para el profesional en nutrición, las tablas de intercambios de alimentos (TIA) son una herramienta que permite cuantificar la ingesta de calorías y nutrientes y planear la alimentación de manera práctica.

Objetivo. Diseñar una TIA para uso en pediatría que facilite la labor del nutricionista en esta población.

Materiales y métodos. Estudio descriptivo transversal. La selección de los alimentos consumidos con mayor frecuencia se realizó de acuerdo con recordatorios de 24 horas y una tabla de composición de alimentos (TCA). Se determinaron los tamaños de intercambio de alimentos teniendo en cuenta las porciones del grupo etario. Después del análisis químico de los alimentos se determinaron las medidas caseras (p. ej. cucharada, cucharadita, taza, etc.) y se diseñó y se validó la TIA para uso en pediatría.

Resultados. Se incluyeron 241 alimentos, los cuales se distribuyeron en 9 grupos y 4 anexos. Se tuvo en cuenta un nutriente principal para cada grupo y la medida casera se definió según las características de cada alimento. Se observó concordancia en la evaluación de consumo entre las TIA para uso en pediatría y la TCA ($CC>0.81$).

Conclusión. Se desarrolló una TIA para población pediátrica confiable que permitirá evaluar la alimentación y diseñar planes de alimentación en preescolares y escolares de manera práctica.

Palabras clave: Alimentos; Pediatría; Tamaño de la porción (DeCS).

Marín-Lizarazo C, Mora-Plazas M, Vargas-Zárate M. Tabla de intercambios de alimentos para uso en pediatría. Rev. Fac. Med. 2019;68(2):251-60. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.75050>.

Abstract

Introduction: Food exchange lists (FEL) are useful tools for nutritionists that allow them to quantify the intake of calories and nutrients and to make feeding plans in a practical way.

Objective: To design a FEL to be used in pediatric population in order to ease the nutritionists' work when treating children.

Materials and methods: Cross-sectional descriptive study. The most frequently consumed foods were selected based on 24-hour reminders and a food composition database (FCDB). Food exchange sizes were determined taking into account the age group food portion sizes. After the food composition chemical analysis, the portion sizes to be used at home (e.g. spoon, teaspoon, cup, etc.) were determined and the FEL for pediatric use was designed and validated.

Results: A total of 241 foods, distributed in 9 groups and 4 annexes, were included. A main nutrient was considered for each group and the portion size to be used at home was defined according to the characteristics of each food. There was consistency between the FEL for pediatric use and the FCDB regarding consumption assessment ($ICC>0.81$).

Conclusion: It was possible to develop a reliable FEL for pediatric use that will allow nutritionists to assess feeding and design feeding plans for preschoolers and schoolchildren in a practical way.

Keywords: Foods; Pediatrics; Portion Size (MeSH).

Marín-Lizarazo C, Mora-Plazas M, Vargas-Zárate M. [Food Exchange List for pediatric use]. Rev. Fac. Med. 2019;68(2):251-60. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.75050>.

Introducción

Los hábitos de alimentación adquiridos en la infancia determinan los patrones de alimentación en la vida adulta. En este sentido, es fundamental crear adecuados hábitos alimentarios desde la niñez y, por tanto, realizar intervenciones mediante estrategias de educación alimentaria y nutricional (EAN) desde temprana edad.

Las tablas de intercambios de alimentos (TIA) son una herramienta que le permite a los profesionales en nutrición cuantificar de manera rápida, práctica y confiable la ingesta de calorías y nutrientes ingeridos por un individuo, pudiendo identificar así posibles deficiencias o excesos. Las TIA también permiten elaborar planes de alimentación de manera ágil, pues ofrecen diferentes opciones de combinación de alimentos con las que se cumple con la variabilidad que exige una alimentación saludable y se mejora la adherencia al plan de alimentación,^{1,2} lo cual facilita la intervención en EAN.

Las TIA agrupan los alimentos de acuerdo con su valor nutritivo teniendo en cuenta las calorías y uno o más nutrientes específicos: cada alimento dentro de un grupo se denomina “intercambio”, ya que puede ser intercambiado en el momento de evaluar o planear la alimentación sin generar diferencias significativas en la ingesta de calorías y nutrientes específicos.¹ Para la implementación de estas tablas se utilizan medidas caseras (cucharas, vasos, pocillos, platos) o unidades convencionales (unidad, trozo, tajada, rebanada, paquete, etc.).

El uso de las TIA inició en 1950, año en el que la American Dietetic Association, la American Diabetes Association y el USA Public Health Service publicaron la primera versión de una herramienta de este tipo, la cual proveía a los pacientes diabéticos información útil para controlar la cantidad de carbohidratos ingeridos diariamente. Desde entonces y hasta el 2003, esta tabla tuvo varias actualizaciones que incluyeron ajustes en los valores de los macronutrientes, explicaciones sobre cómo convertir a “intercambios” la información nutricional de productos manufacturados y recetas, entre otros.^{1,3,4}

Posteriormente, varios países trabajaron en el desarrollo de sus propias TIA con base en la alimentación tradicional y con el fin de planear la dieta para algunas condiciones patológicas como diabetes, problemas de peso y enfermedades cardiovasculares y renales.^{1,2,5-8}

En Colombia, las TIA se han desarrollado de manera especial en el ambiente de la academia a través de tesis de grado de estudiantes y trabajos de docentes en instituciones de educación superior como la Universidad Nacional de Colombia^{9,10} y la Universidad de Antioquia.¹¹ Asimismo, las Guías alimentarias para la población colombiana mayor de dos años¹² presentan una lista de intercambios de alimentos basada en algunas de las tablas mencionadas.

El uso en pediatría de la mayoría de TIA presenta limitaciones ya que casi siempre están dirigidas a población adulta; además, en estas no se incluye variedad de alimentos en los diferentes grupos, las medidas caseras de algunos alimentos se presentan en unidades de medida poco prácticas, las medidas representan cantidades muy grandes para ser usadas en población pediátrica y los grupos de alimentos no tienen subgrupos, lo cual dificulta la ubicación de algunos alimentos y hace que las tablas no puedan ser usadas con facilidad en actividades de EAN.

De acuerdo con lo anterior, el presente trabajo tuvo como objetivo diseñar una TIA para uso en pediatría —niños preescolares y escolares— que facilite la labor del nutricionista en esta población. La herramienta se ajustó a las características del grupo de edad en cuanto al tamaño de las porciones promedio establecidas y utilizadas tanto en la evaluación como en la planeación de dietas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el que se actualizó una TIA para uso en pediatría desarrollada en el año 2000 en la Universidad Nacional de Colombia.⁹ El diseño metodológico utilizado se presenta en la Figura 1 y se describe a continuación.

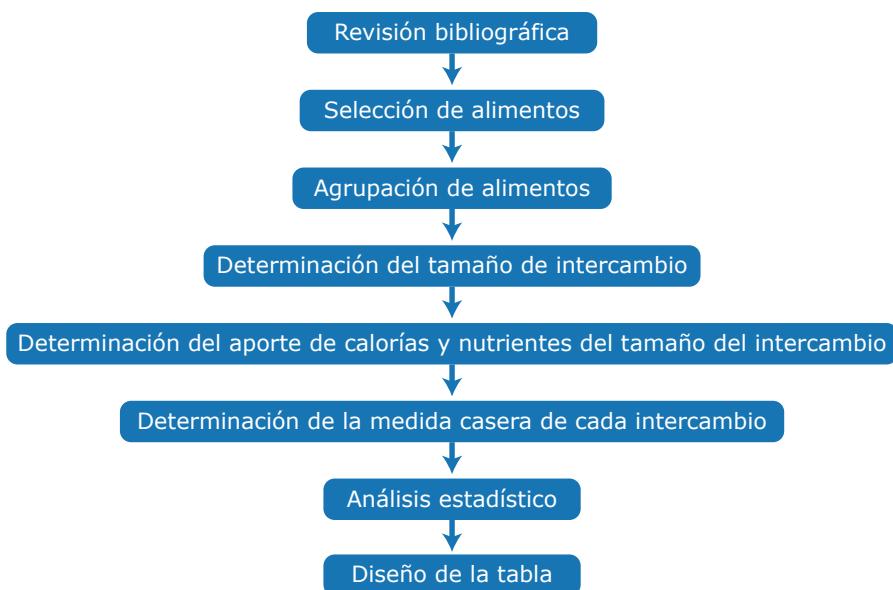


Figura 1. Diseño metodológico para la construcción de la tabla de intercambios de alimentos para uso en pediatría.

Fuente: Elaboración propia.

Revisión bibliográfica

Con el fin de conocer la metodología de elaboración de las TIA, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Google Scholar, y en las páginas de algunas Instituciones de Educación Superior y bibliotecas.

Selección de alimentos

En el diseño de la TIA para uso en pediatría se incluyeron los alimentos consumidos con mayor frecuencia por la población infantil, para lo cual se tomó información de las siguientes fuentes:

- 176 recordatorios de 24 horas (R24h) de historias nutricionales aplicadas a niños entre 1 y 12 años en el servicio de Consulta Externa del Hospital de la Misericordia de Bogotá D.C., Colombia, entre los años 1996 y 1998.
- 42 R24h de historias nutricionales aplicadas en consulta del programa “Atención Nutricional para hijos de estudiantes de la Universidad Nacional de Colombia” entre los años 1996 y 1999.
- Tabla de Composición de Alimentos Colombianos del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) 2015 (TCAC2015),¹³ de donde se tomaron algunos que no estaban dentro de los R24h, pero que podrían ser de consumo común.

Agrupación de alimentos

La clasificación de los alimentos se realizó de acuerdo con la Tabla de Composición de Alimentos Colombianos del ICBF de 1998¹⁴ y teniendo en cuenta el aporte de calorías y de nutrientes principales.

Determinación del tamaño de los intercambios

Para determinar el tamaño de los intercambios de un alimento, se estableció el peso o el volumen del alimento representativo de cada grupo y subgrupo de la siguiente manera:

- Se seleccionó un alimento representativo para cada grupo y subgrupo (el más consumido y el de mayor aporte del nutriente principal o fuente). Por ejemplo, la carne de res magra fue el alimento representativo en el subgrupo “Magras” del grupo “Carnes y huevo”.
- Se estableció el peso o el volumen del intercambio del alimento representativo de cada grupo y subgrupo teniendo en cuenta los tamaños de porción para preescolares y escolares establecidos por Mora-Plazas *et al.*¹⁵ Para facilitar el manejo práctico, el tamaño de intercambio se expresó, en su mayoría, en gramos o mililitros múltiplos de 5.

Posteriormente se determinó el peso o el volumen de los intercambios de todos los demás alimentos de los grupos y subgrupos:

- Se estableció el peso o el volumen de los intercambios de los demás alimentos de cada grupo y subgrupo considerando que la cantidad de nutriente principal aportada fuera igual o cercana a la del alimento representativo.
- El grupo de “Frutas y Verduras y hortalizas” se dividió en tres subgrupos; para el caso del subgrupo “bajos en vitamina A” el tamaño del intercambio se determinó según el tamaño de la porción consumida con mayor frecuencia por los preescolares y escolares.

Determinación del aporte de calorías y nutrientes del tamaño del intercambio

Además de presentar el aporte de calorías, proteínas, grasa y carbohidratos, la TIA para uso en pediatría producto de esta investigación incluye nutrientes como calcio, hierro, zinc y vitamina A, considerados críticos en la infancia dada la alta prevalencia de sus deficiencias, lo cual afecta el crecimiento.^{16,17} El aporte de calorías y nutrientes de los alimentos se determinó con la información de la TCAC2015,¹³ la cual presenta la mayoría de alimentos en peso crudo.

Es importante mencionar que la TCAC2015¹³ presenta el aporte de zinc de pocos alimentos, por lo que el aporte calculado no representa el consumido. Por el contrario, la tabla aquí elaborada muestra el aporte de este nutriente en todos los alimentos que la componen, y la cual está basada en la información reportada por la TCA del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos.¹⁸

Para el caso de algunos productos lácteos y derivados de cereal, el aporte de nutrientes se tomó de la tabla de información nutricional del empaque del producto teniendo en cuenta los lineamientos de la Resolución 333 del 2011 del Ministerio de la Protección Social de Colombia.¹⁹

Determinación de la medida casera de cada intercambio

El procedimiento para determinar las medidas caseras a partir de los intercambios establecidos fue el siguiente:

- Se pesaron y midieron los alimentos en su forma habitual de consumo (crudo o cocido). Los cereales, carnes, leguminosas y algunas verduras —cuyo aporte de calorías y nutrientes se presenta en la tabla aquí elaborada en peso en crudo— se pesaron luego de ser cocidos para determinar su cambio de peso y, de esta manera, su medida casera en la forma de consumo.
- Se determinó el peso o el volumen de cada intercambio y en la mayoría de los alimentos se realizaron seis replicaciones.
- Se establecieron las medidas caseras para cada intercambio de alimento en su forma habitual de consumo utilizando el menaje o la medida más apropiados en cada caso (cucharas, cucharaditas, vasos, tajadas, etc.).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se siguieron los parámetros establecidos a continuación:

- Se estableció la afinidad entre los alimentos de acuerdo a su contenido de calorías y nutrientes mediante el procedimiento para formar conglomerados (fastclus) del programa estadístico SAS.
- Se calculó el aporte promedio de calorías y nutrientes de cada grupo y subgrupo y se descartaron los datos extremos encontrados, los cuales se incluyeron acompañados con el símbolo  para facilitar su identificación.
- Se determinó la homogeneidad de cada grupo o subgrupo de alimentos mediante el programa estadístico SAS tomando como criterio un coeficiente de variación (C.V.) del nutriente principal $\leq 30\%$, tal como lo establecieron Marques-Lopes *et al.*¹ en su estudio.

Diseño de la TIA para uso en pediatría

Se desarrolló una TIA de fácil manejo y con un diseño práctico para usarse en pediatría y en la cual se consideraron los siguientes lineamientos:

- Presentar los grupos y subgrupos de alimentos mediante tablas en las que se incluyeran los alimentos de cada grupo y subgrupo, el peso crudo y/o cocido del intercambio y la medida casera del alimento a intercambiar.
- Señalar con el símbolo aquellos alimentos cuyo contenido de algún nutriente se alejaba significativamente del promedio de la clasificación.
- Aquellos valores del nutriente o nutrientes que se alejaban del promedio no se incluyeron en el cálculo del aporte promedio del grupo.
- Presentar la información del promedio de aporte de nutrientes de cada grupo y subgrupo al final de la tabla.
- Presentar el valor del aporte del nutriente señalado con el símbolo con el fin de utilizar este valor para el análisis del alimento.
- Incluir un set de fotografías de las medidas caseras como una ayuda para el adecuado manejo de los intercambios.

Adicionalmente, se incluyeron 4 anexos con información de algunos productos consumidos por población pediátrica, pero que no se utilizan como intercambios dado que no son de consumo habitual o no se recomiendan por su alto contenido calórico. En la tabla se presentan alimentos que no se recomienda incluir en la planeación de la alimentación habitual. Estos anexos podrán ser usados para obtener una aproximación más cercana del consumo de calorías y nutrientes al realizar la evaluación de la alimentación.

Resultados

Se diseñó una TIA para uso en pediatría que incluyó 241 alimentos distribuidos en 9 grupos, con diferentes subgrupos, y en 4 anexos. Para cada grupo de alimentos se tuvo en cuenta un nutriente principal y como alimento representativo se escogió aquel que fuera de consumo frecuente y fuente del nutriente (Tabla 1). La medida casera de los alimentos fue dada según las características del alimento en unidad, trozo, tajada, rodaja, rebanada, pocillo, cuchara, cucharadita, vaso y paquete. De igual forma, se incluyó un set de fotografías que permite visualizar el tamaño de los intercambios utilizados y que se encuentra en proceso de publicación a manera de infografía.

Tabla 1. Agrupación de alimentos en la tabla de intercambios de alimentos para uso en pediatría.

Grupo	Subgrupo	Número de alimentos por grupo	Nutriente principal	Alimento representativo
Leche y derivados	42-57 calorías por intercambio	23	Calcio y calorías	Leche pasteurizada
	60-98 calorías por intercambio			
	100-140 calorías por intercambio			
	132-185 calorías por intercambio			
Carnes y huevo	Magras	24	Proteína	Carne de res magra
	Semigordas			Costilla de res
Leguminosas	--	9	Proteína	Fríjol rojo
Hortalizas y verduras	Altas en vitamina A	22	Vitamina A	Ahuyama
	Moderadas en vitamina A			Tomate
	Bajas en vitamina A			--
Frutas	Altas en vitamina A	28	Vitamina A	Mango
	Moderadas en vitamina A			--
	Bajas en vitamina A			--
Cereales y derivados	Cereales	27	Calorías	Arroz
	Derivados			Pan blanco
Tubérculos, raíces y plátanos	--	18	Calorías	Papa común
Azúcares	--	18	Calorías	Azúcar
Grasas	--	8	Grasa	Aceite
Anexo 1. Productos de paquete		42	*	*
Anexo 2. Cereales infantiles		3	*	*
Anexo 3. Suplementos y bebidas con vitaminas y minerales		12	*	*
Anexo 4. Comidas rápidas y preparaciones		7	*	*
Total		241		

* Los anexos no tienen nutriente principal ni alimento representativo debido a que estos productos no deben usarse como intercambio de otros alimentos.

Fuente: Elaboración propia.

Para determinar la homogeneidad del grupo de alimentos (C.V. ≤30%) solo se tuvo en cuenta la variable nutriente principal, pues si se tomaba más de una era necesario aumentar el número de subgrupos, que a su vez estarían formados por un menor número de alimentos, y, por tanto, el manejo de la tabla resultaría poco práctico (Tabla 2).

En el caso del grupo de "Leche y derivados", el procedimiento fue diferente: se tomó el calcio como nutriente principal y se clasificó según su aporte calórico en cuatro subgrupos. El proceso se hizo de esta manera debido a que el contenido de grasa, o en algunos casos de azúcar, de los productos lácteos genera una importante variación en las calorías de todo el grupo, razón por la cual no era conveniente dejar este grupo sin subdividir; además, la subdivisión facilita la educación nutricional sobre el consumo de alimentos bajos en grasa y en azúcar.

Los grupos "Hortalizas y verduras" y "Frutas" se dividieron en altas, moderadas y bajas en vitamina A. En este último subgrupo la mayoría de los C.V. fueron >30% debido a que las variables presentaron valores muy heterogéneos. En cuanto a la frutas, se consideró importante incluir los alimentos contenidos allí ya que, a pesar de no ser fuente de ninguno de los nutrientes analizados, sí son fuente apreciable de fibra y vitamina C.

Los datos extremos fueron excluidos ya que influían en los resultados y hacían que los C.V. fueran altos, pues al calcular el promedio la cifra resultaba alejada de la realidad.

En la Tabla 2 se pueden observar los grupos y subgrupos de alimentos, su aporte promedio de calorías y nutrientes, y su respectiva desviación estándar y C.V. De otra parte, en la Tabla 3 se presenta el número de intercambios necesarios para cubrir las recomendaciones diarias de consumo de calorías y nutrientes en población preescolar y escolar establecidas por las Recomendaciones de Ingesta de Energía y Nutrientes (RIEN) para la población colombiana en la Resolución 3803 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.²⁰ La Tabla 4 muestra un ejemplo del diseño de la TIA para uso en pediatría.

Se calculó el aporte de nutrientes de 80 R24h de niños en edad escolar utilizando el instrumento diseñado y la TCAC2015¹³ (Tabla 5). Para valorar el acuerdo entre los resultados arrojados mediante estos dos instrumentos se estimó el coeficiente de correlación intraclasso (CCI), previa verificación del supuesto de normalidad de las variables,²¹ con el paquete estadístico SPSS versión 23. Los valores de CCI encontrados fueron >0.8 en todos los nutrientes evaluados (Tabla 6), lo que evidenció que la TIA para uso en pediatría diseñada tiene un muy buen nivel al compararla con la TCAC2015. En la Figura 2 se presentan los gráficos de Bland-Altman que corroboran estos resultados y en donde la mayoría de los datos se ubica dentro de los límites de tolerancia correspondientes a 2 desviaciones estándar.²¹

Discusión

El desarrollo de las TIA responde a la necesidad de hacer un cálculo más práctico y rápido de la ingesta de nutrientes que facilite la planeación de la dieta de los individuos. La literatura evidencia que los aportes de macronutrientes logrados con la implementación de las TIA se aproximan en buena medida a los obtenidos mediante las TCA: Bawadi & Al-Sahawneh⁸, en Jordania, encontraron una fuerte correlación entre los análisis de la tabla de intercambios para platos tradicionales en ese país y una TCA local; asimismo, Nuttall *et al.*²² y Djuric

*et al.*²³ demostraron la efectividad del uso de tablas de alimentos en los efectos fisiológicos de las intervenciones dietarias basadas en estas herramientas.

Los resultados de esta investigación demostraron que la TIA para uso en pediatría diseñada es una herramienta confiable, pues el grado de concordancia que arrojó fue alto con respecto a la TCAC2015, es decir, los análisis entre las dos tablas son muy similares tanto en los macronutrientes como en los micronutrientes calcio, hierro y vitamina A; la concordancia del Zinc no se analizó debido a que la TCAC2015 no presentaba el dato sobre el aporte de este micronutriente en la mayoría de los alimentos, contrario a la TIA para uso en pediatría diseñada que incluye esta información para todos los alimentos que la componen. En este sentido, se puede afirmar que se logró diseñar un instrumento fiable que además facilita la orientación nutricional, pues es una guía mediante la cual se obtiene una alimentación variada a través del sistema de intercambios, lo que garantiza el cumplimiento de las recomendaciones nutricionales y la selección de alimentos de acuerdo con los hábitos y preferencias de la población pediátrica.

Algunas de las TIA dirigidas a la población adulta con patologías como diabetes, obesidad y enfermedades renales y cardiovasculares^{2,3,5} se podrían utilizar en la planeación de la alimentación de la población infantil; sin embargo, en este proceso se pueden presentar algunas limitaciones como el uso de medidas caseras muy grandes y una escasa variedad de alimentos de consumo frecuente en población pediátrica, lo cual dificulta el manejo de los intercambios.

La TIA para uso en pediatría presentada en este artículo tiene ventajas respecto a las TIA diseñadas para adultos que en la actualidad pueden estarse usando en pediatría: en el instrumento que se diseñó están determinados los pesos de intercambios que corresponden a las porciones recomendadas para este grupo etario; se presenta información de macronutrientes, como es común en la mayoría de las TIA,^{1,3,7,8} y se incluye información sobre nutrientes críticos en pediatría, como vitamina A, hierro y zinc, y sobre productos manufacturados (paquetes) de consumo habitual en esta población, lo que permite cuantificar de manera más precisa el consumo real de calorías y nutrientes ingeridos.

Otra ventaja que presenta la herramienta aquí diseñada es que dispone de medidas de intercambios de alimentos para uso en pediatría, que también pueden aplicarse en la población general sin importar la edad, como en el caso de la Guías alimentarias para la población colombiana mayor de 2 años, documento publicado por el ICBF y donde se presenta una lista de intercambio para adultos, a pesar de que se incluyan niños en la población objetivo.¹²

Por otro lado, una limitación que presenta la TIA para uso en pediatría elaborada aquí, y en general todas las TIA, es que con su uso se puede subestimar o sobreestimar el aporte de algún micronutriente, ya que la base del análisis está dada en los promedios estimados para cada grupo de alimentos y no en el contenido real del nutriente en un alimento específico.⁵ Por tanto, esta tabla no es recomendable para planear dietas en niños que tengan alguna patología en la cual se deba ser preciso en el aporte de un nutriente determinado, pues además en ninguno de los grupos de alimentos se logró que el C.V. fuera del 30% en todos los macronutrientes y en la mayoría de los casos solo se obtuvo este porcentaje en el nutriente principal de cada grupo.

Tabla 2. Promedios y coeficientes de variación según los grupos de la tabla de intercambios de alimentos para uso en pediatría diseñada.

Grupo	n	Calorías $\bar{x} \pm \sigma$	CV	Proteína $\bar{x} \pm \sigma$	CV	Grasa $\bar{x} \pm \sigma$	CV	Carbohidratos $\bar{x} \pm \sigma$	CV	Calcio mg	CV	Hierro mg	CV	Zinc mg	CV	Vitamina A ER*	CV	
Leches y derivados	A. 42-57 calorías por intercambio	5	47±7	16†	4±0.4	9	0±0	173	5±2.7	53	115±21	18†	0±0.03	128	0±0.07	7	10±12	118
	B. 60-98 calorías por intercambio	5	79±14	18†	4±1.3	29	4±1.3	31	4±5.1	126	139±29	21†	0±0.19	96	0±0.03	0	43±41	95
	C. 100-140 calorías por intercambio	7	111±15	13†	4±0.8	18	4±1.4	36	14±6.4	45	145±41	28†	0±0.18	135	0±--	--	52±29	55
	D. 132-185 calorías por intercambio	3	159±27	17†	4±0.3	7	4±0.3	9	21±18.2	85	257±51	20†	1±1.32	154	0±--	63	50±53	107
Carnes y huevo	A. Magras	14	50±19	37	6±0.7	13†	2±1.4	56	1±2.7	267	11±19	170	0±0.34	79	1±0.37	52	2±8	319
	A. Semigordas	10	65±26	40	4±1	25†	5±2.9	57	1±1.1	203	9±13	142	1±0.25	44	0±0.18	20	0±1	316
	Leguminosas	9	38±5	13	3±0.4	14†	0±0.6	149	6±1.1	18	12±5	41	1±0.23	29	0±0.09	31	2±2	123
Hortalizas y verduras	A. Altas en vitamina A	4	7±3	45	0±0.1	42	0±0	89	2±0.7	46	13±15	117	0±0.26	128	0±0.02	26	113±12	10†
	B. Moderadas en vitamina A	5	6±3	53	1±0.4	62	0±0	68	1±0.6	71	18±10	55	0±0.13	37	0±0.03	64	32±9	27†
	C. Bajas en vitamina A	13	6±3	49	0±0.2	66	0±0.1	123	1±0.5	52	9±7	76	0±0.14	69	0±0.05	92	2±3	142
	A. Altas en Vitamina A	8	24±7	31	0±0.2	49	0±0.2	123	6±3.8	60	8±8	89	0±0.23	84	0±0.08	158	58±10	17†
Frutas	B. Moderadas en vitamina A	4	20±12	60	0±0.2	37	0±0	116	5±2.8	61	5±2.5	46	0±0.1	35	0±0.1	93	25±7	30†
	C. Bajas en vitamina A	16	24±12	51	0±0.3	81	0±0.3	166	5±2.6	49	6±6	93	0±0.24	94	1±2.69	297	2±3	220
	A. Cereales	7	35±1	3†	1±0.4	47	0±0.2	114	8±0.6	8	2±2	81	0±0.14	100	0±0.1	58	0±0	265
Cereales y derivados	B. Derivados	20	121±23	19†	2±1.2	51	2±1.9	95	23±5.1	22	13±12	92	1±0.49	69	0±0.17	53	10±20	199
	Tubérculos, raíces y plátanos	18	56±5	9†	1±0.6	46	0±0.1	95	12±1.5	12	18±13	69	0±0.23	51	0±0.1	177	6±9	139
	Azúcares	18	81±15	19†	1±0.8	125	1±1	183	18±5.4	30	0±1	279	0±0.17	152	0±0.1	136	0±0	225
Grasas	Grasas	8	49±24	49	0±0.4	134	6±1.6	28†	1±1.2	132	1±1	112	0±0.12	171	0±0.01	136	1±2	186

x: media; σ: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; -: el grupo no cuenta con datos de ese nutriente.

* Equivalente de retinol.

† Estos valores corresponden al coeficiente de variación que determina la homogeneidad del grupo de alimentos acorde a su nutriente principal.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Intercambios necesarios para cubrir las Recomendaciones de ingesta de energía y nutrientes en población preescolar y escolar del Ministerio de Salud y Protección Social.

Alimento	Número de intercambios al día		
	Preescolares		Escolares 6-12 años
	1-3 años	4-5 años	
Leche y derivados	4	5	6
Carnes	2	2 ½	3
Huevo	1	1	1
Leguminosas	1	1	1
Verduras y hortalizas	2	2 ½	3
Frutas	3	3 ½	5
Cereales	3	5	6
Derivados de cereales	2	3	2 ½
Tubérculos	2	2	2 ½
Azucares	1	1 ½	2 ½
Grasas	3	3	5
Otros	1	1	1

Fuente: Elaboración con base en datos del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.¹⁹

Tabla 4. Ejemplo del diseño de la tabla de intercambio de alimentos para uso en pediatría.

Grupo de leche y derivados							
Clasificación: 42 a 57 calorías por intercambio							
Alimento			Peso de un intercambio		Medida casera de un intercambio		
Leche de vaca descremada en polvo			12g		2 cucharadas colmadas		
Leche líquida descremada			120cm ³		1/2 vaso		
Leche semidescremada-deslactosada			120cm ³		1/2 vaso		
Queso mozzarella 			18g		1 loncha		
Yogurt bajo en grasa 			120cm ³		1 vaso pequeño unidad de compra		
Aporte Nutricional de un intercambio:							
Calorías	Proteína	Grasas	Carbohidratos	Calcio	Hierro	Zinc	Vitamina A ER *
47	4g	0g	5g	115mg	0,03mg	0,44mg	10
Alimento			Observación				
 Leche semidescremada-deslactosada			Grasa: 2.2g				
 Queso mozzarella			Grasa: 3.9g Vitamina A: 43ER				

* Equivalente de retinol.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 5. Promedio de calorías y nutrientes según la Tabla de Composición de Alimentos Colombianos del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar 2015 y la tabla de intercambio de alimentos para uso en pediatría diseñada.

	TCAC2015		TIA para uso en pediatría diseñada	
	n=80 recordatorios de 24 horas		n=80 recordatorios de 24 horas	
	̄x	σ	̄x	σ
Calorías	1 753.2	422.1	1 793.3	436.6
Proteínas	57.6	17.2	60.7	17.1
Grasa	58.3	19.7	61.1	20.6
Carbohidratos	249.5	67.0	253.0	67.1
Calcio	691.2	313.9	587.0	284.3
Hierro	13.4	7.0	12.3	6.8
Zinc	3.7	2.4	8.1	2.7
Vitamina A	486.4	545.1	513.4	531.4

TCAC2015: Tabla de Composición de Alimentos Colombianos del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar 2015; TIA: tabla de intercambio de alimentos; ̄x: media; σ: desviación estándar.

Fuente: Elaboración propia.

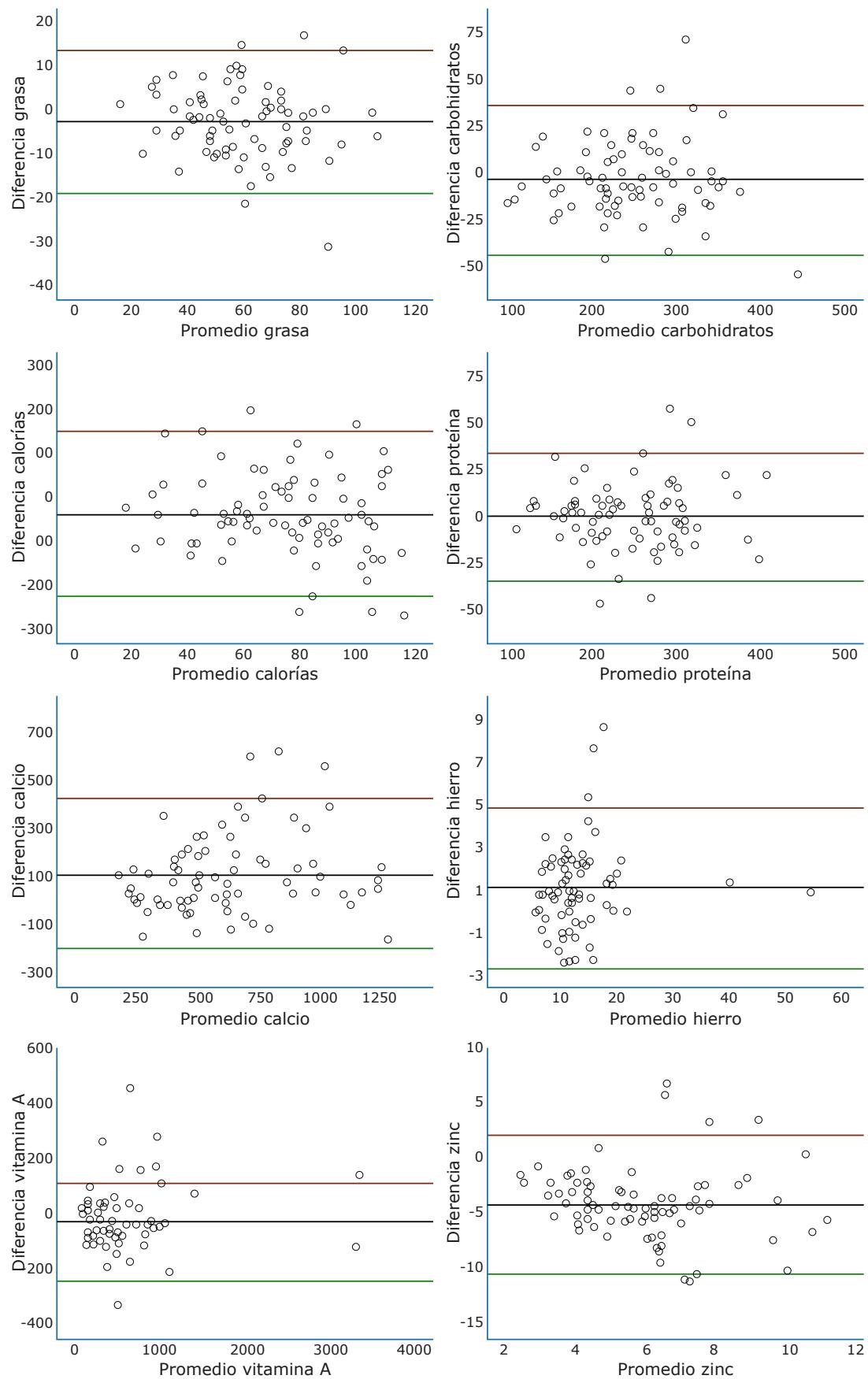


Figura 2. Gráficas de Bland-Altman de la comparación entre la Tabla de Composición de Alimentos Colombianos del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar 2015 y la tabla de intercambio de alimentos para uso en pediatría diseñada.

Tabla 6. Análisis de acuerdo entre la Tabla de Composición de Alimentos Colombianos del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar 2015 y la tabla de intercambio de alimentos para uso en pediatría diseñada.

Nutriente	CCI	IC95%
Calorías	0.970	0.946-0.983
Proteína	0.942	0.852-0.972
Grasa	0.910	0.853-0.944
Carbohidratos	0.954	0.930-0.971
Calcio	0.807	0.561-0.902
Hierro	0.944	0.866-0.972
Vitamina A	0.978	0.966-0.986

CCI: coeficiente de correlación intraclass; IC95%: intervalo de confianza 95%.

Fuente: Elaboración propia.

En la elaboración de la mayoría de las TIA, para el análisis estadístico solo se tiene en cuenta una variable de interés en salud pública para el grupo etario al cual se dirige la tabla (nutriente principal), pues al tomar más de una variable es necesario crear más subgrupos y esto resulta poco práctico para el manejo de la herramienta.

En la revisión de literatura realizada en esta investigación no se encontraron referencias sobre la utilización de TIA para uso en pediatría y solo el estudio de Marques-Lopes *et al.*¹ presentó dentro de su metodología un criterio estadístico que definiera el punto de corte para la inclusión de alimentos en cada uno de los grupos y subgrupos. En el presente estudio se usó este mismo criterio estadístico, lo cual implica un cálculo del aporte de nutrientes más preciso al evaluar o planear un menú.

La TIA para uso en pediatría con el set de fotografías está en proceso de publicación a manera de infografía, lo cual facilitará orientar de manera más precisa la EAN realizada a la madre y al niño.

Conclusiones

Esta investigación permitió desarrollar una TIA para uso en pediatría confiable con la cual el profesional en nutrición podrá evaluar la alimentación y diseñar planes de alimentación en preescolares y escolares de una manera más práctica en comparación con el uso de la TCAC2015. Esta herramienta también puede ser útil para la EAN de padres, maestros e instituciones, lo cual podría tener un impacto en la salud pública a largo plazo.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por las autoras.

Financiación

Ninguna declarada por las autoras.

Agradecimientos

Ninguno declarado por las autoras.

Referencias

- 1. Marques-Lopes I, Menal-Puey S, Martínez JA, Russolillo G. Development of a spanish food exchange list: application of statistical criteria to a rationale procedure. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118(7):1161-70. <http://doi.org/c8rz>.
- 2. Khan MN, Kalsoom S, Khan AA. Food exchange list and dietary management of non-communicable diseases in cultural perspective. *Pak J Med Sci.* 2017;33(5):1273-8. <http://doi.org/c8r2>.
- 3. Wheeler ML, Franz M, Barrier P, Holler H, Cronmiller N, Delahanty LM. Macronutrient and energy database for the 1995 Exchange Lists for Meal Planning: a rationale for clinical practice decisions. *J Am Diet Assoc.* 1996;96(11):1167-71. <http://doi.org/cznm9s>.
- 4. Wheeler ML. Nutrient database for the 2003 exchange lists for meal planning. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(7):894-920. <http://doi.org/dkh5z6>.
- 5. Herselman MG, Esau N. Development of the South African Renal Exchange Lists. *SAJCN.* 2005;18(2):51-7.
- 6. Sidahmed E, Cornelliér ML, Ren J, Askew LM, Li Y, Talaat N, *et al.* Development of exchange lists for Mediterranean and Healthy Eating diets: implementation in an intervention trial. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27(5):413-25. <http://doi.org/f6sdgm>.
- 7. Domínguez-Curi C, Lázaro-Serrano M. Guía de intercambio de alimentos. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2014.
- 8. Bawadi HA, Al-Sahawneh SA. Developing a meal-planning exchange list for traditional dishes in jordan. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):840-6. <http://doi.org/cczpwg>.
- 9. Pardo J, Marín C, Pinzón L. Tabla de Intercambios de Alimentos para uso en Pediatría [tesis]. Bogotá D.C.: Departamento de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; 2000.
- 10. Sierra-Garrido E. Manual de Nutrición Deportiva. Bogotá D.C.: Imprenta de la Universidad Nacional de Colombia; 1994.
- 11. Manjarrés LM, Gómez B, Pérez A. Lista de Intercambios. 5th ed. Medellín: Universidad de Antioquia; 2017.
- 12. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Guías alimentarias para la población colombiana mayor de dos años. Documento técnico. Bogotá D.C.: ICBF; 2015 [cited 2019 Jul 24]. Available from: <https://bit.ly/2vvhM4c>.
- 13. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Universidad Nacional de Colombia. Tabla de Composición de Alimentos Colombianos (TCAC). 2nd ed. Bogotá D.C.: ICBF; 2015 [cited 2019 Jul 24]. Available from: <https://bit.ly/2FbIoy>.
- 14. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Ministerio de Salud. Tabla de Composición de Alimentos Colombianos. 5th ed. Bogotá D.C.: ICBF; 1988.
- 15. Mora-Plazas M, Vargas-Zárate M, Rodríguez G. Atención Nutricional para el niño mayor de un año. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 1999.

16. Barrera MP, Lancheros L, Vargas-Zárate M. Consumo de calcio: evolución y situación actual. Rev. Fac. Med. 2012; 60(Suppl 1):50-61.
17. Fonseca-Centeno Z, Heredia-Vargas AP, Ocampo-Téllez R, Forero-Torres Y, Sarmiento-Dueñas OL, Álvarez-Uribe MC, *et al.* Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 - ENSIN. Bogotá D.C.: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar; 2011.
18. U.S. Department of Agriculture (USDA). Download FoodData Central Data. Washington D.C.: USDA; [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://bit.ly/2Yeo8mz>.
19. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Resolución 333 de 2011 (febrero 10): Por la cual se establece el reglamento técnico sobre los requisitos de rotulado o etiquetado nutricional que deben cumplir los alimentos envasados para consumo humano. Bogotá D.C.: Diario Oficial 47984; febrero 15 de 2011 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://bit.ly/2UEv7ob>.
20. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3803 de 2016 (agosto 22): Por la cual se establecen las Recomendaciones de Ingesta de Energía y Nutrientes (RIEN) para la población colombiana y se dictan otras disposiciones. Bogotá D.C.: Diario Oficial 49976; agosto 25 de 2016 [cited 2019 Aug 22]. Available from: <https://bit.ly/2MZdsSN>.
21. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Toledo-Atucha E, Faulin-Fajardo J, editors. Bioestadística Amigable. 3rd ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
22. Nuttall FQ, Mooradian AD, DeMarais R, Parker S. The glycemic effect of different meals approximately isocaloric and similar in protein, carbohydrate, and fat content as calculated using the ADA exchange lists. Diabetes Care. 1983;6(5):432-5. <http://doi.org/b64jq9>.
23. Djuric Z, Vanloon G, Radakovich K, Dilaura NM, Heilbrun LK, Sen A. Design of a Mediterranean exchange list diet implemented by telephone counseling. J Am Diet Assoc. 2008;108(12):2059-65. <http://doi.org/d72mzt>.

Diferencias temporales y espaciales en el procesamiento de incongruencias léxicas: un estudio de potenciales relacionados a eventos

Temporal and spatial differences in the processing of lexical incongruities: A study of event-related potentials

María Francisca Alonso-Sánchez^{1,2},  Lucía Zepeda-Rivera^{1,3},  Pavel Prado-Gutiérrez³ 

¹ Universidad Santo Tomás - Facultad de Salud - Escuela de Fonoaudiología - Viña del Mar - Chile.

² Universidad de Valparaíso - Centro de Investigación del Desarrollo en Cognición y Lenguaje - Facultad de Medicina - Valparaíso - Chile.

³ Universidad Técnica Federico Santa María - Centro Avanzado de Ingeniería Eléctrica y Electrónica (AC³E) - Valparaíso - Chile.

Correspondencia: María Francisca Alonso-Sánchez. Escuela de Fonoaudiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Avenida 1 norte No. 3041, piso 5, oficina de la Escuela de Fonoaudiología. Teléfono: +56 32 2443020, ext.: 3020. Viña del Mar. Chile. Correo electrónico: ma.francisca.alonso@gmail.com.

Resumen

Introducción. La comprensión del lenguaje está determinada por diversos procesos, entre los que se encuentra el reconocimiento léxico. Según el modelo conexionista, este reconocimiento se genera por activación mediante el emparejamiento de la información acumulada y por la inhibición de las entradas léxicas que compiten por activación.

Objetivo. Determinar las diferencias temporales y espaciales de procesamiento entre las incongruencias léxicas semánticamente relacionadas a un contexto lingüístico oracional y las no relacionadas a través de mediciones electrofisiológicas de potenciales relacionados a eventos (PRE).

Materiales y métodos. Se realizó la medición de los PRE en 10 sujetos sanos por medio de un paradigma de 240 oraciones en español agrupadas de la siguiente manera: 80 oraciones congruentes, 80 con incongruencias dentro del campo léxico y 80 con incongruencias fuera del campo léxico.

Resultados. Se observó una diferencia estadística en la latencia de aparición del componente N400 entre las dos condiciones. Por su parte, se encontró una mayor activación del precúneo, del giro orbitofrontal, del giro angular y del giro supramarginal en la condición de incongruencia fuera del campo léxico.

Conclusión. Se identificaron diferencias temporales y espaciales (activación del precúneo, del giro orbitofrontal, del giro angular y del giro supramarginal) entre el procesamiento de las incongruencias léxicas y no léxicas.

Palabras clave: Lenguaje; Semántica; Electroencefalografía (DeCS).

Alonso-Sánchez MF, Zepeda-Rivera L, Prado-Gutiérrez P. Diferencias temporales y espaciales en el procesamiento de incongruencias léxicas: un estudio de potenciales relacionados a eventos. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):261-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.72762>.

Abstract

Introduction: Language understanding depends on several processes, including lexical recognition. According to the connectionist model, this recognition is generated by activation through the matching of accumulated information and by the inhibition of lexical entries that compete for activation.

Objective: To determine, through electrophysiological measurements of event-related potentials (ERP), temporal and spatial processing differences between lexical inconsistencies semantically related to a sentence linguistic context and those that are unrelated.

Materials and methods: ERPs were measured in 10 healthy subjects by means of a 240 Spanish sentences paradigm grouped as follows: 80 congruent sentences, 80 sentences with lexical incongruities, and 80 with non-lexical incongruities.

Results: A statistical difference was found in the latency of appearance of the N400 component between both conditions. On the other hand, a greater activation of the precuneus, the orbitofrontal gyrus, the angular gyrus and the supramarginal gyrus was observed in the non-lexical incongruity condition.

Conclusion: There are temporal and spatial (activation of the precuneus, the orbitofrontal gyrus, the angular gyrus and the supramarginal gyrus) differences between the processing of lexical inconsistencies and the processing of non-lexical inconsistencies.

Keywords. Language; Semantics; Electroencephalography (MeSH).

Alonso-Sánchez MF, Zepeda-Rivera L, Prado-Gutiérrez P. [Temporal and spatial differences in the processing of lexical incongruities: A study of event-related potentials]. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):261-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.72762>.

Introducción

La comprensión del lenguaje depende de la integración que se hace de las diferentes formas de información mediante diversos procesos cognitivos. En particular, la representación léxica consiste de una serie de características asociadas a un concepto, es decir, no solo se considera la información básica asociada a la palabra (p. ej., auto), sino también los aspectos relacionados con la memoria episódica que evocan las interacciones asociadas a ese objeto o concepto (p. ej., el auto rojo que conducía ayer).¹

Desde una perspectiva no descomposicional, las representaciones mentales de las unidades léxicas no pueden ser evocadas por sus constituyentes; sin embargo, desde el enfoque descomposicional se plantea que existen conexiones entre estas unidades (p. ej., hipérinos) y el hecho que sus propiedades conceptuales generan bloques de representaciones semánticas.² Así, un concepto puede ser representado como un nodo en una red de información que se asocia a otros conceptos con los que se intersectan sus propiedades.³

De hecho, de acuerdo con el modelo conexiónista, la flexibilidad del reconocimiento léxico se da a partir de dos mecanismos complementarios entre sí: la excitación y la inhibición de las unidades léxicas, donde cada nodo léxico puede ser inhibido o activado dependiendo de la preactivación contextual lingüística, lo que produce un significado en particular.⁴ En este sentido, el reconocimiento léxico se genera por la activación de cada nodo léxico mediante el emparejamiento de la información acumulada y por la inhibición de las entradas léxicas que compiten por dicha activación.

Por otra parte, desde la fisiología, y a través de la medición de la respuesta neuronal unitaria, se ha observado la activación de unidades neuronales selectivas frente a estímulos provenientes de caras, animales, objetos o escenas,⁵ lo que sugiere que el procesamiento de los diversos estímulos es diferenciado y selectivo. Ahora bien, el procesamiento léxico se ha asociado generalmente con la activación en el hemisferio izquierdo del polo temporal del lóbulo temporal y del giro temporal anterior (zona ventral).⁶ Asimismo, teniendo en cuenta la relación entre procesamiento léxico y memoria episódica, se ha planteado que la porción posterior y medial del lóbulo temporal, junto con el hipocampo adyacente, juegan un papel importante en el procesamiento semántico.^{7,8} Igualmente, se ha reportado que existe una mayor actividad del giro angular cuando se reciben estímulos auditivos que consisten en frases semánticamente contrastivas⁹ y frases altamente predecibles.¹⁰

Por otra parte, se ha reportado que cuando se realizan actividades de procesamiento preléxico (palabras que se rotaron acústicamente) y léxico, haciendo énfasis en el significado de las palabras, se produce la activación de una red neural en el hemisferio izquierdo que incluye el giro temporal inferior, la porción anterior del giro fusiforme, el hipocampo, el giro angular, el pars orbitalis, el giro frontal superior, el giro frontal medial y la porción derecha del cerebelo.¹¹

Asimismo, se ha descrito que cuando se realizan tareas de decisión léxica en las que se utilizan palabras familiares, hay una activación bilateral del precúneo, la corteza temporal y la zona superior del lóbulo parietal, así como una activación en el hemisferio izquierdo del polo temporal, el córtex temporal posterior medial (visto desde el plano sagital), la porción anterior del giro fusiforme, el pars orbitalis, la corteza prefrontal,

el cortex del cíngulo anterior y el putamen, además del giro precentral derecho.⁸ Por otra parte, en tareas de reconocimiento de palabras, se ha observado que el giro temporal superior se activa cuando las palabras escuchadas son diferentes a las esperadas.¹²

De acuerdo con el modelo neurocognitivo de Friederici *et al.*,¹³ en el procesamiento del lenguaje existe la siguiente secuencia lineal de aspectos segmentales: i) análisis fonológico, ii) procesamiento morfológico y léxico de las palabras, iii) procesamiento sintáctico e iv) integración semántica. Por su parte, el procesamiento semántico ha sido asociado a la corriente ventral, la cual conecta el área frontal anterior inferior del cerebro con el lóbulo temporal mediante el fascículo uncinado;¹³ además, este tipo de procesamiento ha sido ampliamente estudiado mediante el componente N400 de los potenciales relacionados a eventos (PRE).¹⁴

En este sentido, a pesar de que el N400 no es un componente exclusivo del lenguaje, sí ha permitido analizar con una alta precisión temporal el procesamiento léxico en contextos oracionales.¹⁵ De hecho, se ha descrito que otras violaciones de las reglas lingüísticas están relacionadas con otros componentes de los PRE¹⁶ (p. ej., las violaciones morfológicas se asocian con la negatividad anterior temprana izquierda). Teniendo en cuenta lo anterior, es posible decir que, si bien el N400 no es un componente específico del lenguaje, sí se asocia exclusivamente con el procesamiento semántico, pues se ha reportado un aumento de la amplitud de este componente cuando se utilizan palabras poco frecuentes, así como diferencias en su amplitud cuando se procesan estímulos concretos y abstractos.¹⁷

De igual forma, se ha planteado que la amplitud del componente N400 disminuye si hay una preactivación contextual lingüística o aumenta si hay una alteración a nivel semántico.¹⁸ De hecho, Molinaro *et al.*,¹⁹ al usar un paradigma de oraciones con pares mínimos en una estructura sustantivo-adjetivo con condiciones redundantes (lluvia mojada), anómalas (lluvia ciega) y contrastivas (lluvia seca), reportaron diferencias en la amplitud de este componente para cada una de estas condiciones.

Como se indicó arriba, se han identificado diferencias de amplitud del componente N400 cuando se procesan diversos paradigmas oracionales, mas no se han observado diferencias en su latencia de aparición. Al respecto, se ha propuesto que la diferencia en su latencia de aparición está relacionada con la composición semántica de los estímulos debido a la interacción entre la información contextual activada y las entradas semánticas, lo que tiene sentido si se considera la evidencia que existe sobre los modelos de predicción semántica.²⁰

Por otra parte, se ha señalado que la amplitud de onda de este componente es menor cuando se procesan estímulos predictivos,^{16,21} por lo que podría afirmarse que los estímulos incongruentes que se encuentren en el campo léxico del estímulo esperado (p. ej., ha ladrado el perro vs. ha ladrado el caballo) generan una menor amplitud de onda que aquellos léxicamente lejanos al estímulo esperado (p. ej., ha ladrado el neumático); sin embargo, aún no existe evidencia de que esto suceda en el español. Además, el español es un idioma con procesos de lexicalización diferentes a los de otras lenguas, por lo que hay un especial interés en el estudio de su semántica.²²

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el objetivo del presente estudio fue determinar las diferencias temporales y espaciales de procesamiento entre las incongruencias léxicas semánticamente relacionadas a un contexto

lingüístico oracional y las no relacionadas a través de mediciones electrofisiológicas de PRE, ya que, debido a su excelente resolución temporal, se consideran la herramienta más idónea para este fin.

Materiales y métodos

Participantes

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal con una muestra seleccionada por conveniencia. En el experimento participaron 10 estudiantes universitarios (4 mujeres y 6 hombres) con edad promedio de 25.8 años (desviación estándar (σ)=3.7), quienes fueron invitados mediante una convocatoria abierta a toda la comunidad universitaria. De los interesados, fueron seleccionados aquellos que reportaron, por una parte, no tener antecedentes de enfermedades neurológicas, psiquiátricas o trastornos lenguaje y, por otra, tener lateralidad diestra.

Corpus

Se construyó un corpus de 240 oraciones en español con la misma estructura sintáctica y agrupadas bajo tres condiciones: 80 oraciones congruentes (OC), 80 con in-

congruencia dentro del campo léxico (IDCL) y 80 con incongruencia fuera del campo léxico (IFCL). La incongruencia léxica estuvo presente en el sustantivo de la cláusula y el contexto lingüístico fue provisto mediante el sujeto y el verbo, tal como se ilustra en la Tabla 1. Los sustantivos y verbos empleados en las oraciones fueron tomados de la lista de frecuencia de palabras del castellano de Chile²³. En este sentido, las medias de longitud de los verbos utilizados en los tres grupos fueron: 6.2 (σ =1.6) para IDCL, 6.7 (σ =1.7) para IFCL, y 6.5 (σ =1.9) para OC.

Validación del corpus

La comprensión de las oraciones del corpus se validó mediante la precisión de acierto, es decir, la cantidad de respuestas correctas, de 9 estudiantes universitarios diferentes a los 10 que participaron en el experimento. Para la validación del corpus, 400 oraciones fueron presentadas visualmente a estos 9 individuos mediante el programa E-prime 3.0, e inmediatamente después de la exposición a cada oración, se les realizó una pregunta comprensiva, cuya respuesta fue registrada con una teclera. De esta forma, las 240 oraciones con mayor comprensibilidad fueron incluidas en el paradigma experimental.

Tabla 1. Ejemplos de los tres tipos de oraciones empleadas en el corpus.

Tipo de oración	Oración
Oraciones congruentes	La profesora que observa las plantas está aburrida por el mal clima. El hámster que come las semillas es pequeño y siempre se pierde. El pato que agita las alas es interesante por su llamativo color.
Oraciones con incongruencias dentro del campo léxico	El chef que hierve los helados es brillante y tiene mucho éxito. El pirata que navega las montañas es malvado y todos le temen. El zapatero que arregla los pies está arrugado y parece un anciano.
Oraciones con incongruencias fuera del campo léxico	El cocinero que frié los estantes es distinguido y lo quieren premiar. El jefe que contrata a las lentejas está ocupado y necesita un reemplazo. El cartero que reparte los volcanes está insatisfecho y quiere un aumento.

Fuente: Elaboración propia.

Paradigma experimental

El paradigma fue programado en E-prime 3.0 para que las oraciones (estímulos visuales) fueran presentadas de forma automática, aleatorizada y sin repetirse y, de esta forma dificultar la estimación de aparición. Tal como se observa en la Figura 1, las oraciones se presentaron en una pantalla con fondo negro palabra a palabra, con un tiempo de exposición de 450ms para cada palabra,

un intervalo interestímulo (ISI, por su sigla en inglés) de 200ms y un tiempo inter-ensayo (ITI, por su sigla en inglés) de 8250ms. Una vez finalizada la exposición a cada oración, se presentó una pregunta comprensiva dicotómica sin límite de tiempo para confirmar la atención de los sujetos, por ejemplo, para la oración "El zapatero que arregla los pies está arrugado y parece un anciano" se preguntó ¿El zapatero parece anciano? Además, cada palabra presentada se sincronizó a una etiqueta.

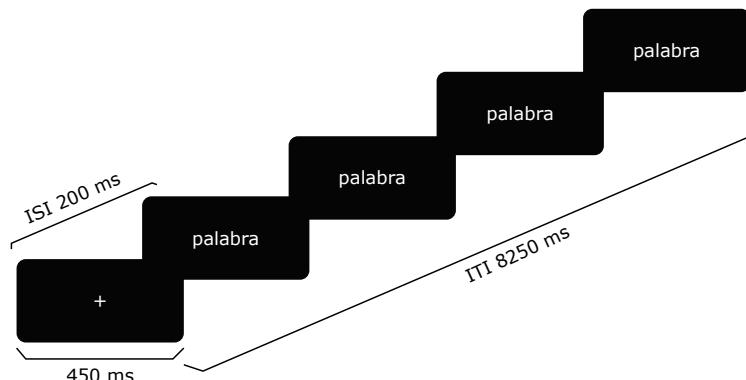


Figura 1. Paradigma experimental de presentación de estímulos visuales (palabras) con 450ms de exposición por palabra, intervalo inter-estímulo de 200ms y un intervalo inter-ensayo de 8250ms.

Experimento

El experimento se realizó en forma individual durante 50 minutos aproximadamente, con 5 sesiones de 7 a 10 minutos, dependiendo de la velocidad de respuesta de los participantes ($n=10$), a quienes se les solicitó leer las oraciones y contestar cada pregunta de acuerdo con la información recibida. Las mediciones electrofisiológicas se realizaron con un electroencefalograma Biosemi Active Two de 64 canales con frecuencia de muestreo de 1 024Hz.

Consideraciones éticas

Una vez explicados los procedimientos a realizar y el objetivo del estudio, se obtuvo el consentimiento informado por parte de los participantes. Igualmente, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Santo Tomás según acta No. 171.16 del 11 de noviembre de 2016, y se siguieron los principios éticos de investigación biomédica en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki.²⁴

Análisis de datos

Para la medición conductual se realizó un análisis de la frecuencia de acierto de los participantes en las oraciones de cada grupo (OC, IDCL e IFCL), así como un análisis estadístico inferencial de su tiempo de respuesta en cada una. La precisión de respuesta fue analizada mediante una prueba de chi-cuadrado (χ^2), y se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para determinar la varianza de las variables discretas (tiempo de respuesta y señales electrofisiológicas). Igualmente, se realizaron análisis post-hoc entre las tres condiciones y finalmente para estimar el tamaño del efecto se utilizó la d de Cohen mediante el programa estadístico JASP 0.9.1.0. Para el análisis de las señales electrofisiológicas cerebrales se utilizó el programa BrainVision Analyzer 2. Las señales electrofisiológicas fueron re-referenciadas con una transformada del promedio de los 64 canales, luego se aplicó un filtro pasa alto de 0.1Hz y un filtro pasa bajo de 30Hz. Posteriormente se realizó un muestreo de las señales a 256Hz y se realizó un análisis de sus componentes independientes para eliminar los artefactos visuales.

Por otra parte, la segmentación de las señales electrofisiológicas se realizó con base en la sincronización de las etiquetas de los sustantivos incongruentes, estableciendo una ventana temporal con un rango de -200ms a 1 000ms. Luego se promediaron los 64 canales y se hizo una corrección de la línea de base; además, mediante la transformada de pooling de los canales de interés para el presente estudio (canal izquierdo: C1-FC1; derecho: C2-FC2, y central: Cz-FCz), se crearon tres regiones de interés. Finalmente, se promediaron las señales de todos los participantes y se obtuvieron los PRE.

Por otra parte, para la detección de fuentes cerebrales se exportaron los promedios de las señales electrofisiológicas de los 10 participantes al programa LORETA (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography). Se estableció un rango de latencia de 20ms del componente N400 antes y después de su pico para realizar el análisis estadístico independiente de los resultados obtenidos en cada grupo de oraciones y estimar las fuentes cerebrales. Finalmente, se generaron las soluciones inversas estableciendo un

contraste en los grupos OC e IDCL, OC e IFCL, e IDCL e IFCL, lo que permitió establecer las zonas cerebrales con mayor activación en el procesamiento de los tres tipos de oraciones.

Resultados

Prueba conductual

El porcentaje de aciertos fue mayor en las OC (Figura 2). Las condiciones que presentaron dependencia de variables en la precisión de respuesta fueron OC con IDCL con un $\chi^2=4.69$, ($p=0.03$) y OC con IFCL con un $\chi^2=4.69$ ($p=0.03$). Por su parte, las condiciones IDCL e IFCL presentaron independencia de variables en la precisión de respuesta con un $\chi^2=0.388$ ($p=0.53$).

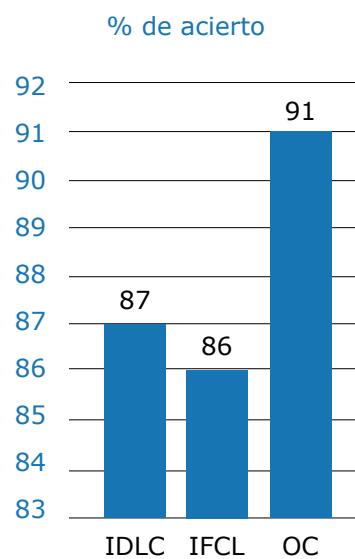


Figura 2. Porcentaje de aciertos de los participantes en los tres grupos de oraciones.

IDCL: oraciones con incongruencia dentro del campo léxico; IFCL: oraciones con incongruencia fuera del campo léxico; OC: oraciones congruentes.

Fuente: Elaboración propia.

Por otra parte, las medias de los tiempos de respuesta observados en las OC, las IDCL y las IFCL fueron 2 026ms ($\sigma=1072$), 2 200ms ($\sigma=1335$) y 2 134ms ($\sigma=1229$), respectivamente (Figura 3). Además, al realizar un análisis de varianza se observaron diferencias en los tiempos de respuesta entre las OC y las IDCL (df (grados de libertad)=1; F (Fisher)=4.981; $p=0.026$), entre las OC y las IFCL ($df=979.0$; $F=2.157$; $p=0.142$), y entre las IDCL y las IFCL ($df=1$; $F=2.159$; $p=0.142$).

Potenciales relacionados a eventos

Mediante inspección visual de las señales registradas (Figura 4) se observó que los componentes exógenos tempranos, es decir, las respuestas sensoriales y perceptivas básicas, no presentaron diferencias entre los tres tipos de oración; sin embargo, se identificó una mayor negatividad de amplitud alrededor de los 400ms en las oraciones incongruentes. Esta negatividad se puede identificar como el componente N400, ampliamente estudiado en paradigmas léxicos.

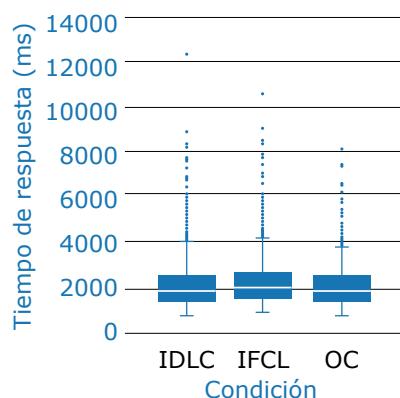


Figura 3. Tiempos promedio de respuesta de los participantes en los tres grupos de oraciones.

IDLC: oraciones con incongruencia dentro del campo léxico; IFCL: oraciones con incongruencia fuera del campo léxico; OC: oraciones congruentes.

Fuente: Elaboración propia.

Las diferencias de amplitud de este componente entre el procesamiento de las oraciones IDCL e IFCL no fueron estadísticamente significativas ($F=0.279$ ($p=0.757$)) considerando la ventana temporal del componente observado; no obstante, la diferencia en la latencia del componente entre estas oraciones sí fue estadísticamente significativa. En particular, al realizar un ANOVA se observó un $F=71.12$ ($p=0.000$) para la latencia del componente con la agrupación de las tres áreas de interés (Canal izquierdo; C1/FC1; derecho: C2/FC2, y Central Cz/FCz en las oraciones IDCL e IFCL. Además, en el análisis post-hoc entre las tres condiciones se observaron los siguientes valores: entre IDCL e IFCL: $t=-12.055$, Cohen's $d=-2.301$ / $p_{Tukey}\leq 0.001$; entre IDCL y OC: $t=-6.385$, Cohen's $d=-1.226$ / $p_{Tukey}\leq 0.001$, y entre IFCL y OC: $t=-5.619$, Cohen's $d=-0.951$ / $p_{Tukey}\leq 0.001$. Por otra parte, se observó un componente positivo sobre los 500ms que se podría asociar al componente tardío positivo; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para este componente entre los tres tipos de oraciones.

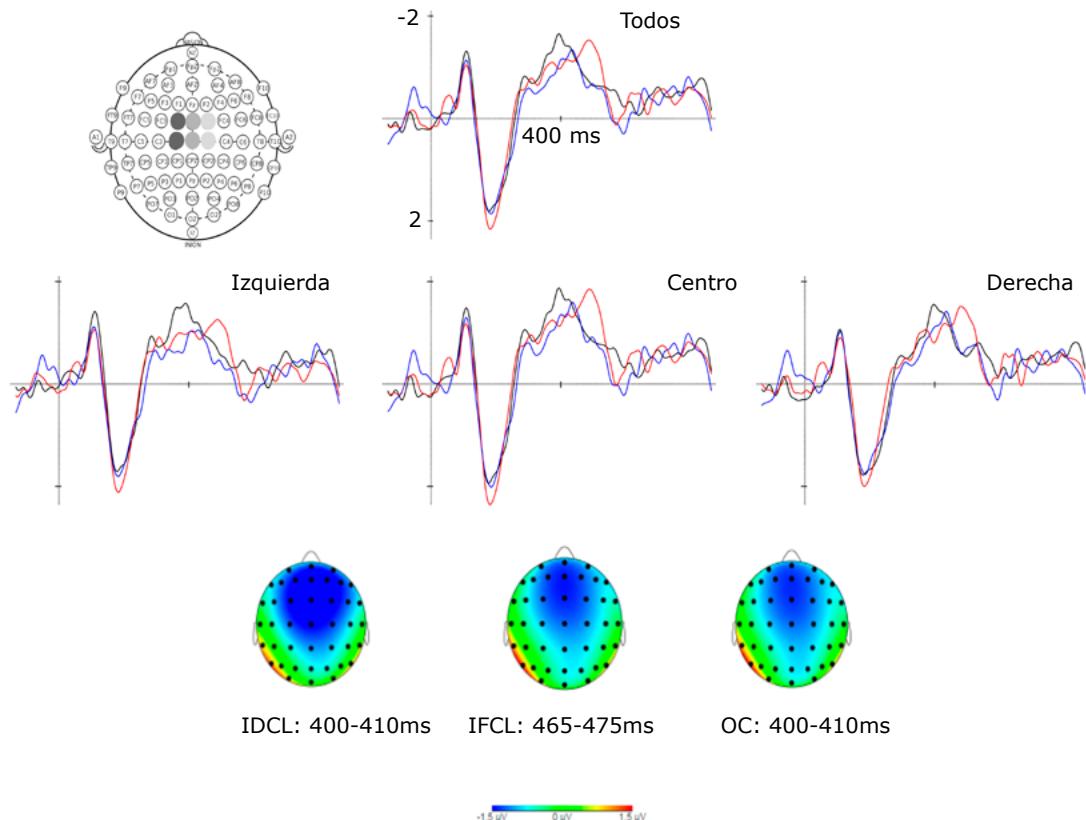


Figura 4. Potenciales relacionados a eventos.

Todos: promedio de los 3 pooling, izquierda: pooling izquierdo, centro: pooling central; derecha: pooling derecho. OC: oración congruente (azul); IDCL: incongruencia dentro del campo léxico (negro); IFCL: incongruencia fuera del campo léxico (rojo).

Fuente: Elaboración propia.

Estimación de fuentes de actividad cerebral

Con el fin de comparar la distribución estimada de fuentes cerebrales mediante la técnica de análisis LORETA en el procesamiento del sustantivo de la cláusula, se consideró la ventana temporal de procesamiento léxico. De esta forma, se restó la activación cerebral de las condiciones OC-IDCL, OC-IFCL y ID-

CL-IFCL y se analizaron las diferencias estadísticas con la solución inversa. De acuerdo con la Figura 5, en la estimación de fuentes de la condición OC menos la condición IDCL se observa una diferencia estadísticamente significativa al verse una mayor activación de la corteza frontopolar (valor mínimo del voxel=-9.060) y la corteza orbitofrontal (valor mínimo del voxel=-7.571).

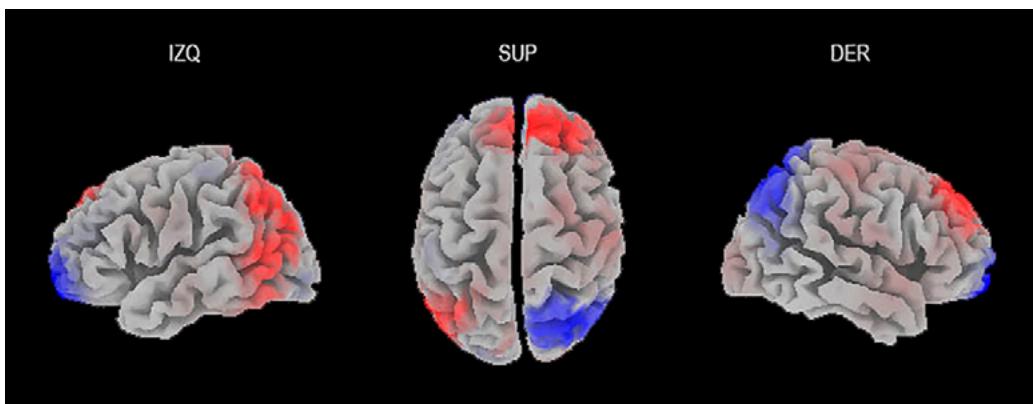


Figura 5. Solución inversa de oración congruente menos incongruencia dentro del campo léxico.
IZQ: vista izquierda; SUP: vista superior; DER: vista derecha.

Fuente: Elaboración propia.

Por otra parte, tal como se observa en la Figura 6, en la estimación de fuentes de la condición OC menos la condición IFCL se observa que en el procesamiento de las oraciones IFCL hay una mayor activación en la corteza motora asociativa (valor mínimo del voxel=-9.492), la corteza prefrontal dorsolateral granular (valor mínimo del voxel=-9.527), la

corteza frontopolar (valor mínimo del voxel=-9.934), la corteza orbitofrontal (valor mínimo del voxel=-9.859), el pars opercularis del giro frontal inferior (valor mínimo del voxel=-9.942), el pars triangularis del giro frontal inferior (valor mínimo del voxel=-9.310) y la corteza prefrontal dorsolateral (valor mínimo del voxel=-9.831).

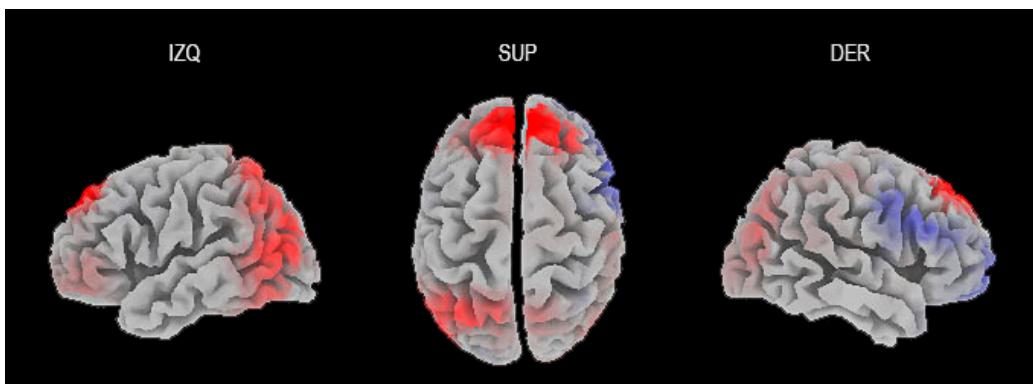


Figura 6. Solución inversa de oración congruente menos incongruencia fuera del campo léxico.
IZQ: vista izquierda; SUP: vista superior; DER: vista derecha.

Fuente: Elaboración propia.

Por último, en cuanto al procesamiento de oraciones IDCL e IFCL, se observó una mayor activación ($F=0.182$ $p=0.833$) en el precúneo (valor mínimo del voxel=-9.834), la corteza orbitofrontal (valor mínimo

del voxel=-9.840), la corteza frontopolar (valor mínimo del voxel=-9.784), el giro angular (valor mínimo del voxel=-9.863) y el giro supramarginal (valor mínimo del voxel=-9.965).

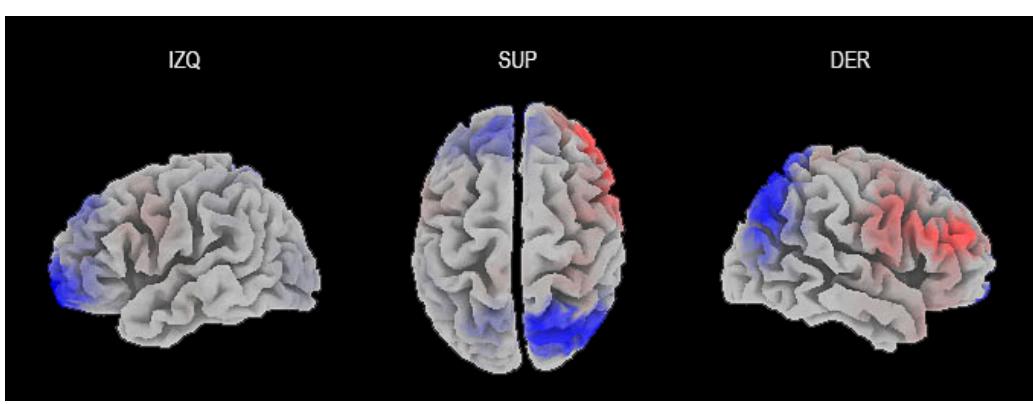


Figura 7. Solución inversa de incongruencia dentro del campo léxico menos incongruencia fuera del campo léxico.
IZQ: vista izquierda; SUP: vista superior; DER: Vista derecha.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

En el presente estudio se observó una diferencia estadísticamente significativa en la latencia de aparición del componente N400 entre el procesamiento de oraciones IDCL (media de 402 ms en el pico de amplitud) e IFCL (media de 473 ms en el pico de amplitud). Estos resultados se pueden interpretar como parte de la modulación de la predicción de las representaciones léxicas debido a un desfase en la integración con la representación conceptual. En este sentido, se ha descrito una mayor latencia de aparición de este componente (con una extensión hasta los 750 ms) en experimentos de incongruencias léxicas con degradación acústica de los estímulos, lo que sugiere un retraso en el acceso léxico debido al aumento de carga cognitiva.²⁵ Asimismo, se ha observado un retraso en la aparición de este componente en tareas de comprensión de oraciones con un intervalo inter-estímulo alargado entre la palabra objetivo y la palabra precedente, es decir, este retraso se asocia a la restricción contextual de la oración.²⁶

Las hipótesis actuales para comprender el mecanismo subyacente del componente N400 disciernen dos aspectos en particular: la pre-activación contextual lingüística y la integración con la representación conceptual. Por una parte, en la hipótesis de la pre-activación asume que la modulación del contexto lingüístico precedente induce el acceso léxico de la memoria de largo plazo. Por otra parte, la hipótesis de la integración propone que el N400 es un índice de incongruencia, ya que luego de acceder al significado de la palabra en la memoria de largo plazo, este se integra a la representación conceptual del contexto lingüístico precedente. En este escenario, la hipótesis factual asociada a la diferencia temporal del componente N400 observada entre el procesamiento de las oraciones IDCL y IFCL en el presente estudio responde al proceso anticipatorio de la comprensión del lenguaje, pues las unidades léxicas pre-activadas facilitan el acceso a las representaciones semánticamente relacionadas, aun cuando son incongruentes.

Por otra parte, las diferencias de activación entre el procesamiento de oraciones IDCL e IFCL observadas aquí, particularmente en el giro angular, se pueden explicar por la participación de esta área en la integración de la información compleja.²⁷ Al respecto, el giro angular es considerado como un centro semántico heteromodal²⁸ anatómicamente conectado con áreas de asociación secundaria, por lo que prácticamente no recibe información de las áreas sensoriales.²⁹ En este sentido, Benson *et al.*³⁰ y Dronkers *et al.*³¹ señalan que las lesiones en esta zona producen diversos trastornos del lenguaje, tales como alexia, agraphia, anomia, acalculia, dificultades en la comprensión de oraciones, entre otros.

En esta línea, y considerando que se ha descrito una mayor activación del giro angular en el procesamiento de oraciones no relacionadas³² y de frases semántica y sintácticamente correctas,¹³ se ha sugerido que este es un centro de integración semántica que contribuye a la conceptualización de las palabras, lo cual se evidencia con el procesamiento en esta área de estímulos en conflicto con aquellos que se encuentran fuera del campo léxico.

Igualmente, se ha reportado que el precúneo es un área de activación asociada a procesos de reconocimiento visual ortográfico, específicamente de búsqueda

visual, atención selectiva visual y análisis viso espacial de la vía dorsal (también llamada *where pathway*).³³ Por otra parte, también se ha reportado que el giro supramarginal presenta una mayor activación cuando se procesan estímulos fonológicos, en particular en el área encargada de almacenamiento temporal de la memoria de trabajo,³⁴ de ahí que esté involucrado en los procesos cognitivos asociados con la lectura.³⁵ En este sentido, se cree que las diferencias de activación observadas entre el precúneo y el giro supramarginal, corresponden a procesos atencionales y de memoria de trabajo, lo cual es congruente con hallazgos del presente estudio, donde se observó una mayor activación de estas zonas en el procesamiento de oraciones con incongruencias fuera del campo léxico.

Por último, el córtex orbitofrontal, ampliamente estudiado por estar involucrado en procesos atencionales y de inhibición,³⁴ también ha sido asociado a funciones relacionadas con la memoria de trabajo y la evocación de la memoria episódica.³⁶ Teniendo en cuenta lo anterior, los resultados de este estudio sugieren que el compromiso de procesos atencionales y de memoria de trabajo es más elevado en el procesamiento de oraciones IFCL.

Conclusiones

El componente N400 presentó diferencias temporales entre el procesamiento de las incongruencias fuera del campo léxico y aquellas dentro del campo léxico, ya que la su latencia de aparición fue mayor en el primer caso debido a la dificultad de integración del significado de la palabra con la representación conceptual del contexto lingüístico precedente. Además, en el procesamiento de incongruencias fuera del campo léxico se observó una mayor activación del precúneo, el giro orbitofrontal, el giro angular y el giro supramarginal.

Financiación

Conicyt Fondecyt Iniciación 11160212.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

A todos los voluntarios que participaron en el estudio.

Referencias

- Collins AM, Loftus EA. Spreading Activation Theory of Semantic Processing. *Psychological Review*. 1975;82(6):407-28. <http://doi.org/cfgm67>.
- Vinson DP, Vigliocco G, Cappa S, Siri S. The breakdown of semantic knowledge: insights from a statistical model of meaning representation. *Brain Lang*. 2003;86(3):347-65. <http://doi.org/dr5xr6>.
- Quillian MR. Word concepts: A theory and simulation of some basic semantic capabilities. *Behav Sci*. 1967;12(5):410-30. <http://doi.org/ck488t>.
- Norris D, McQueen JM, Cutler A. Merging information in speech recognition: Feedback is never necessary. *Behav Brain Sci*. 2000;23(3):299-370. <http://doi.org/d3fjxw>.

5. Quiroga RQ, Reddy L, Kreiman G, Koch C, Fried I. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*. 2005;435(7045):1102-7. <http://doi.org/cmzdk9>.
6. Mesulam MM, Thompson CK, Weintraub S, Rogalski EJ. The Wernicke conundrum and the anatomy of language comprehension in primary progressive aphasia. *Brain*. 2015;138(Pt 8):2423-37. <http://doi.org/f7pm7x>.
7. Lau EF, Phillips C, Poeppel D. A cortical network for semantics: (de)constructing the N400. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(12):920-33. <http://doi.org/bjxtqn>.
8. Davis MH, Gaskell MG. A complementary systems account of word learning: neural and behavioural evidence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364(1536):3773-800. <http://doi.org/dwt49d>.
9. Obleser J, Kotz SA. Expectancy constraints in degraded speech modulate the language comprehension network. *Cereb Cortex*. 2009;20(3):633-40. <http://doi.org/cjmfsk>.
10. Schell M, Zaccarella E, Friederici A. Differential cortical contribution of syntax and semantics: An fMRI study on two-word phrasal processing. *Cortex*. 2017;96:105-20. <http://doi.org/gcnp52>.
11. Sharp DJ, Awad M, Warren JE, Wise RJ, Vigliocco G, Scott SK. The neural responses to changing semantic and perceptual complexity during language procesing. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(3):365-77. <http://doi.org/d9654m>.
12. Gagnepain P, Henson RN, Davis MH. Temporal predictive codes for spoken words in auditory cortex. *Curr Biol*. 2012;22(7):615-21. <http://doi.org/gf2bwk>.
13. Friederici AD, Kotz SA, Scott SK, Obleser J. Disentangling syntax and intelligibility in auditory language comprehension. *Hum Brain Mapp*. 2009;31(3):448-57. <http://doi.org/bsbmfs>.
14. Kutas M, Hillyard SA. An electrophysiological probe of incidental semantic association. *J. Cogn. Neurosci*. 1989;1(1):38-49. <http://doi.org/cbdqh2>.
15. Kutas M, Federmeier KD. Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annu Rev Psychol*. 2011;62:621-47. <http://doi.org/c4tfhz>.
16. Obleser J, Zimmermann J, Van Meter J, Rauschecker JP. Multiple stages of auditory speech perception reflected in event-related fMRI. *Cereb Cortex*. 2007;17(10):2251-7. <http://doi.org/dqgh3h>.
17. Holcomb PJ, Kounios J, Anderson JE, West WC. Dual-coding, context-availability, and concreteness effects in sentence comprehension: An electrophysiological investigation. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1999;25(3):721-42. <http://doi.org/bmx8wx>.
18. Lau E, Almeida D, Hines PC, Poeppel D. A lexical basis for N400 context effects: evidence from MEG. *Brain Lang*. 2009;111(3):161-72. <http://doi.org/cm53r7>.
19. Molinaro N, Carreiras M, Duñabeitia JA. Semantic combinatorial processing of non-anomalous expressions. *Neuroimage*. 2012;59(4):3488-501. <http://doi.org/b386fm>.
20. Freunberger D, Roehm D. Semantic prediction in language comprehension: evidence from brain potentials. *Lang Cogn Neurosci*. 2016;31(9):1193-205. <http://doi.org/f3s5r7>.
21. Wlotko EW, Federmeier KD. So that's what you meant! Event-related potentials reveal multiple aspects of context use during construction of message-level meaning. *Neuroimage*. 2012;62(1):356-66. <http://doi.org/f32253>.
22. Vasquez G, Fernández A, Martí MA. Dealing with lexical semantic mismatches between Spanish and English. En: Sasikumar, M, Durgesh, R, Prakash, PR. Knowledge based computer system Allied India 2000.
23. Sadowsky S, Martínez-Gamboa R. LIFCACH 2.0: Word Frequency List of Chilean Spanish (Lista de Frecuencias de Palabras del Castellano de Chile), version 2.0. Zenodo; 2012. <http://doi.org/c8nx>.
24. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013.
25. Daltrozzo J, Wieland N, Kotchoubey B. The N400 and Late Positive Complex (LPC) Effects Reflect Controlled Rather than Automatic Mechanisms of Sentence Processing. *Brain Sci*. 2012;2(3):267-97. <http://doi.org/gb9r4n>.
26. León-Cabrera P, Rodríguez-Fornells A, Morís J. Electrophysiological correlates of semantic anticipation during speech comprehension. *Neuropsychologia*. 2017;99:326-34. <http://doi.org/f97w3z>.
27. Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. *Cerebral Cortex*. 2009;19(12):2767-96. <http://doi.org/c2vp52>.
28. Rademacher J, Galaburda AM, Kennedy DN, Filipek PA, Caviness VS Jr. Human cerebral cortex: localization, parcellation and morphometry with magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci*. 1992;4(4):352-74. <http://doi.org/cgrqc2>.
29. Mesulam MM, Van Hoesen GW, Pandya DN, Geschwind N. Limbic and sensory connections of the inferior parietal lobule (Area PG) in the rhesus monkey: a study with a new method for horseradish peroxidase histochemistry. *Brain Res*. 1977;136(3):393-414. <http://doi.org/crcdt>.
30. Benson DF, Cummings JL, Tsai SY. Angular gyrus syndrome simulating Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1982;39(10):616-20. <http://doi.org/bqr9z8>.
31. Dronkers NF, Wilkins DP, Van Valin RD, Redfern BB, Jaeger JJ. Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition*. 2004;92(1-2):145-77. <http://doi.org/dqkbz5>.
32. Xu J, Kemeny S, Park G, Frattali C, Braun A. Language in context: emergent features of word, sentence, and narrative comprehension. *Neuroimage*. 2005;25(3):1002-15. <http://doi.org/d7n4wh>.
33. Wu CY, Ho MH, Chen SH. A meta-analysis of fMRI studies on Chinese orthographic, phonological, and semantic processing. *Neuroimage*. 2012;63(1): 381-91. <http://doi.org/f39766>.
34. Deschamps I, Baum SR, Gracco VL. On the role of the supramarginal gyrus in phonological processing and verbal working memory: evidence from rTMS studies. *Neuropsychologia*. 2014;53:39-46. <http://doi.org/f5s2xf>.
35. Fiez JA, Petersen SE. Neuroimaging studies of word reading. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(3):914-21. <http://doi.org/d8gjm5>.
36. Huettel SA, McCarthy G. What is odd in the oddball task? Prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy. *Neuropsychologia*. 2004;42(3):379-86. <http://doi.org/cbb758>.

Determinantes sociales de la mortalidad infantil en municipios de frontera en Colombia, 2005-2011

Social determinants of infant mortality in border municipalities from Colombia. 2005-2011

Sonia Carolina Mogollón-Pastrán¹,  Juan Carlos García-Ubaque¹,  Sergio Martínez-Martínez², 

¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Salud Pública - Bogotá D.C. - Colombia.

² Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Ciencias - Departamento de Estadística - Bogotá D.C. - Colombia. Correspondencia: Sonia Carolina Mogollón-Pastrán. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio: 471, oficina: 318. Teléfono: +57 1 3165000, ext.: 15216. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: scmogollonp@unal.edu.co.

Resumen

Introducción. En Colombia, las tasas de mortalidad infantil de los municipios fronterizos presentan diferencias significativas en comparación con el promedio nacional, por lo que resulta prioritario identificar sus determinantes en estas zonas, con el fin de orientar el desarrollo de políticas en salud pública.

Objetivo. Identificar algunos determinantes sociales de la mortalidad infantil en municipios fronterizos de Colombia en el periodo 2005-2011.

Materiales y métodos. Estudio ecológico en el que se construyeron tres modelos de regresión para las siguientes categorías: 1) determinantes estructurales; 2) determinantes intermedios de condiciones de vida y trabajo, factores de tipo comportamental y biológico, y factores psicosociales, y 3) determinantes intermedios del sistema de salud colombiano.

Resultados. Los datos encontrados sugieren que la mortalidad infantil de los municipios fronterizos se relaciona con condiciones de etnia, raza, educación, índice de dependencia infantil, bajo peso al nacer, calidad del agua, ruralidad, jefatura femenina del hogar, cobertura de vacunación, cobertura de control prenatal, satisfacción con los servicios de salud y afiliación al sistema de salud.

Conclusiones. La mayoría de determinantes de la mortalidad infantil en estos municipios se sale del alcance del sector salud; por tanto, el Estado enfrenta dos desafíos importantes: implementar un abordaje transectorial y transfronterizo, y dar una respuesta institucional con un enfoque de equidad en salud que se adapte a las necesidades y a la cultura de cada municipio y región.

Palabras clave: Mortalidad infantil; Disparidades en el estado de salud; Inequidad social; Estudios ecológicos; Zona de riesgo; Gobierno local (DeCS).

Abstract

Introduction: In Colombia, infant mortality rates in border municipalities greatly differ from the national average, making the identification of infant mortality determinants in these areas a priority to guide the development of public health policies.

Objective: To identify some social determinants of infant mortality in Colombian border municipalities from 2005 to 2011.

Materials and methods: An ecological study was conducted. Three regression models were built for the following categories: 1) structural determinants; 2) intermediate determinants of living and working conditions, behavioral and biological factors, and psychosocial factors, and 3) intermediate determinants of the Colombian health system.

Results: According to the data found in the present study .it is possible to suggest that infant mortality in border municipalities is associated with ethnicity, race, education, infant dependency ratio, low birth weight, water quality, rurality, being in a female headed household, vaccination coverage, prenatal care coverage, level of satisfaction with the provision of health services, and healthcare system membership.

Conclusions: Most of determinants of infant mortality in these municipalities exceed the scope of the health sector; therefore, the Colombian State faces two important challenges: to implement a trans-sectoral and cross-border approach, and to provide, with a health equity approach, an institutional response that adapts to the needs and culture of each municipality and region.

Keywords: Infant Mortality; Social Determinants of Health; Risk Factors; Local Government (MeSH).

Mogollón-Pastrán SC, García-Ubaque JC, Martínez-Martínez S. Determinantes sociales de la mortalidad infantil en municipios de frontera en Colombia, 2005-2011. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):269-78. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.77750>.

Introducción

El proceso salud-enfermedad se ha analizado desde diferentes perspectivas,¹⁻³ siendo una de las más recientes el enfoque de los determinantes sociales de la salud.⁴ Este enfoque afirma que las circunstancias en las que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen son resultado de la distribución del dinero, el poder y los recursos en la población, e influyen en su estado de salud.⁵

Además, este enfoque, que fue tomado como referencia para el análisis en el presente estudio, plantea que los determinantes de tipo estructural e intermedio son la causa de la mayoría de desigualdades sanitarias,⁶⁻⁸ y establece que identificar e intervenir las inequidades en salud deben ser prioridades para la salud pública.

La mortalidad infantil (MI) es un evento que refleja las condiciones de vida de una población, pues está relacionada directamente con los niveles de pobreza y con la calidad sanitaria.⁹⁻¹¹

En Colombia, en el año 2013 se alcanzó de manera anticipada la meta establecida en los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM)¹² de reducir la MI a 17.47 muertes por cada 1 000 nacidos vivos (NV); no obstante, algunos informes y estudios regionales¹³⁻¹⁵ han revelado que la disminución en este indicador viene acompañada de un aumento en las diferencias entre grupos poblacionales.

Las dinámicas económicas y sociales hacen de las zonas limítrofes espacios complejos, no solo por el continuo contacto de la población de los países involucrados, sino también por la fijación de líneas territoriales divisorias entre naciones que limitan la gobernanza de los estados para lograr políticas de integración y desarrollo local.

El abordaje de la salud pública en estas regiones implica reconocer que la salud no puede estar restringida por la existencia de límites políticos y territoriales, por lo cual es necesario identificar los determinantes sociales que condicionan la situación de salud en estas áreas.

En los municipios de frontera colombianos se han descrito diferencias significativas en el comportamiento de la MI y una alta carga de mortalidad evitable (73%).¹⁶ Dado este contexto, el objetivo del presente estudio fue identificar algunos determinantes sociales de la MI en

municipios fronterizos de Colombia en el periodo 2005-2011, esto con el fin de generar información que oriente la definición de políticas y estrategias de salud pública para implementar en dichas poblaciones.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio ecológico con información de fuentes secundarias que, aunque no permitió hacer inferencias causales de tipo individual, proporcionó una visión de la dinámica de la MI en los diferentes municipios y permitió establecer algunas posibles relaciones entre MI y determinantes sociales.

El análisis de la información se realizó mediante medidas de estadística descriptiva y modelos de regresión beta, para lo cual se usaron los programas Microsoft Excel y R-Project. Para la investigación se entendió como municipio fronterizo a aquel ubicado en lo que la Ley 191 de 2005¹⁷ define como zona de frontera, es decir, "Aquellos municipios, corregimientos especiales de los departamentos fronterizos, colindantes con los límites de la República de Colombia, y aquellos en cuyas actividades económicas y sociales se advierte la influencia directa del fenómeno fronterizo".

La variable dependiente se analizó tomando como fuente de información la tasa de MI estimada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE).¹⁸ A partir de esta variable, y mediante los métodos jerárquico aglomerativo y de Ward,¹⁹ se establecieron 77 municipios limítrofes en el país.

Con el fin de hacer comparables los resultados, se definieron cinco grupos en los que se distribuyeron de manera ordinal los municipios, es decir, en la categoría 1 se ubicaron los municipios con menores tasas de MI y en la categoría 5, aquellos con las tasas más altas.

Se seleccionaron los determinantes, y sus respectivas variables, que hubieran sido reportados como relacionados con la MI tanto en literatura nacional como internacional. Posteriormente se examinaron aquellos para los que existía al menos una medición a nivel municipal durante el periodo estudiado en el país y a partir de este proceso se seleccionaron las variables que se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Variables de determinantes sociales incluidas en el estudio.

Indicador	Fuente	Tipo de determinante
Porcentaje de hogares en privación por analfabetismo	Censo DANE 2005 ²⁰	
Promedio de inversión pública per cápita (cálculo a partir de la ejecución presupuestal indexada)	Informes de ejecución presupuestal del DNP ²¹	
Porcentaje de personas que se autoreconocen como población indígena		Estructural. Posición socioeconómica
Porcentaje de personas que se autoreconocen como población afrodescendiente		
Percepción de que los ingresos no alcanzan para suplir los gastos básicos	Censo DANE 2005 ²⁰	
Porcentaje de viviendas con alta dependencia económica		

Indicador	Fuente	Tipo de determinante
Índice de riesgo de la calidad del agua para consumo humano	Estado de la vigilancia de la calidad de agua para consumo humano del INS ²²	
Índice de ruralidad	Informe Nacional de Desarrollo Humano 2011 ²³	Intermedio. Circunstancia material
Índice de vulnerabilidad		
Porcentaje de viviendas inadecuadas		Censo DANE 2005 ²⁰
Porcentaje de viviendas con servicios inadecuados		
Porcentaje de viviendas con hacinamiento crítico		
Prevalencia de bajo peso al nacer	Ficha departamental y municipal del SISPRO ²⁴	Intermedio. Biológico
Porcentaje de hogares con privación por acceso a servicios para cuidado de la primera infancia	Censo DANE 2005 ²⁰	
Porcentaje de hogares con privación por empleo informal		
Índice de dependencia infantil	Análisis de situación de salud según regiones Colombia del MinSalud ²⁵	Intermedio. Psicosocial
Índice de intensidad de desplazamiento	Índice de intensidad y presión - Desplazamiento de la Unidad para la atención y reparación integral a las víctimas ²⁶	
Índice de presión de desplazamiento		
Proporción de hogares con jefatura femenina	Censo DANE 2005 ²⁰	
Tamaño promedio del hogar		
Cobertura de tres dosis de tratamiento para difteria, parotiditis y tosferina	Informe sobre vacunación del SISPRO ²⁷	Intermedio. Servicios de salud
Cobertura de la vacuna triple viral		
Porcentaje de afiliación al sistema de seguridad social en salud	Informe sobre aseguramiento del SISPRO ²⁸	
Porcentaje de partos atendidos en instituciones de salud		
Proporción de nacidos vivos con cuatro o más controles prenatales	Ficha departamental y municipal del SISPRO ²⁴	
Oportunidad de consulta de medicina general		
Oportunidad de consulta de urgencias	Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud del MinSalud ²⁹	
Tasa de satisfacción global		
Razón de ambulancias por cada 1 000 habitantes		

DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística; DNP: Departamento Nacional de Planeación; INS: Instituto Nacional de Salud; MinSalud: Ministerio de Salud y Protección Social; SISPRO: Sistema integrado de Información de la Protección Social.

Fuente: Elaboración propia.

Los investigadores diseñaron tres modelos de regresión beta^{30,31} para las siguientes categorías: 1) determinantes estructurales, en el que solo se incluyeron indicadores de posición socioeconómica ya que, a pesar de presumir una situación heterogénea en el campo político, no se encontraron variables que dieran información de este tipo con medición municipal; 2) determinantes intermedios de condiciones de vida y trabajo, factores

de tipo comportamental y biológico, y factores psicosociales, y 3) determinantes intermedios del sistema de salud colombiano.

Para las variables que tenían más de una medición en el periodo analizado, se tomó como valor de referencia las medias, mientras que en aquellas en las que existía una única medición se tomó dicho valor como referencia para todo el periodo.

Resultados

La tendencia de la MI para el periodo estudiado muestra que a nivel nacional hubo una disminución, pues pasó de 20.40 muertes por cada 1 000 NV en 2005 a 17.78

muertes por cada 1 000 NV en 2011 (Figura 1), lo que representa una tasa de variación de -12.84%. Sin embargo, la diferencia entre la tasa de MI nacional y la de los municipios fronterizos solo se redujo en 1 punto (6.04 en 2005 y 5.28 en 2011).

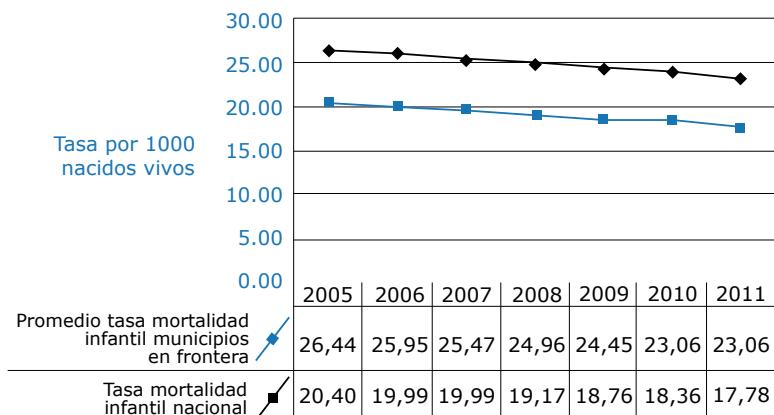


Figura 1. Tendencia de la mortalidad infantil nacional y en municipios fronterizos de Colombia. 2005-2011.

Fuente: Elaboración con base en datos del Sistema Integrado de Información de la Protección Social.²⁴

Los modelos construidos para explorar la relación entre los determinantes sociales de tipo estructural e intermedio muestran un coeficiente de determinación (R^2) >0.5, lo que indica una importante capacidad explicativa de la variación de las tasas de MI en estos municipios.

Determinantes estructurales

El análisis de los determinantes estructurales (Tabla 2) mostró que el 68.56% de la variación de la MI en los

municipios fronterizos se puede explicar por las variables independientes incluidas en el modelo construido.

Entre las variables que resultaron significativas para estos determinantes, es decir que su variación produjo un cambio en las tasas de MI a nivel municipal, se encuentran las siguientes: porcentaje de población afrodescendiente, porcentaje de hogares con privación por analfabetismo, porcentaje de hogares que percibían que sus ingresos no alcanzaban para suplir los gastos básicos y promedio de ingresos per cápita percibidos por el municipio.

Tabla 2. Ajuste de modelo de regresión beta para mortalidad infantil. Determinantes estructurales.

Parámetro	Estimación	Error estándar	Distribución normal estándar	Proporción de aceptación
Indicador base	-1.2369933	0.4406346	-2.807	0.005 **
Porcentaje de hogares en privación por analfabetismo	2.4904558	0.8456585	2.945	0.00323 **
Promedio de ingreso per cápita del municipio	0.1790382	0.0550232	3.254	0.00114 **
Porcentaje de personas que se autoreconocen como población indígena	0.0122364	0.0016203	7.552	0.00000 ***
Porcentaje de personas que se autoreconocen como población afrodescendiente	0.0115131	0.0019221	5.99	0.00000 ***
Percepción de que los ingresos no alcanzan para suplir los gastos básicos	-0.0133137	0.0055605	-2.394	0.01665 *
Porcentaje de viviendas con alta dependencia económica	0.0007992	0.0026903	0.297	0.7664

Coeficiente de determinación: 0.6856.

* Nivel de significancia distinto de cero. A mayor número de asteriscos, mayor nivel de significancia.

Fuente: Elaboración propia.

Las variables relacionadas con etnia, raza, analfabetismo e ingresos per cápita recibidos por el municipio evidenciaron una relación directa: a mayores valores en estas variables, mayores fueron las tasas de MI a nivel municipal; por su parte, la variable de percepción de que los ingresos no alcanzan para suplir los gastos básicos

registró una relación inversa: a mayor proporción de esta percepción, mayor fue la disminución de la tasa de MI.

Para los investigadores fue llamativo el hecho de que las variables relacionadas con el tema de distribución de dinero evidenciaron que a mayores ingresos per cápita recibidos por el municipio, más altas fueron las tasas

de MI, y que en cuanto mayor era la percepción de los hogares de que sus ingresos no alcanzaban para suplir los gastos básicos, menores eran estas tasas, lo cual no es consistente con lo planteado por el modelo de determinantes sociales pero sí concuerda con el estudio de Jaramillo-Mejía *et al.*³² sobre brechas regionales de la mortalidad infantil en Colombia.

Determinantes intermedios de condiciones de vida y trabajo, factores de tipo comportamental y biológico, y factores psicosociales

El análisis de los determinantes intermedios de condiciones de vida y trabajo, factores de tipo comportamental

y biológico, y factores psicosociales (Tabla 3) reveló que el 69.05% de la variación en las tasas de MI en los municipios fronterizos se puede explicar por las variables independientes incluidas en el modelo construido.

Entre las variables que resultaron significativas para estos determinantes, es decir que su posición mostró una relación con el comportamiento de la MI a nivel municipal, se encuentran las siguientes: índice de dependencia infantil, prevalencia de bajo peso al nacer, índice de riesgo de la calidad del agua para consumo humano, índice de ruralidad y proporción de hogares con jefatura femenina. Todas las variables mostraron una relación directa: a mayores valores de las variables, mayores tasas de MI.

Tabla 3. Ajuste de modelo de regresión beta para mortalidad infantil. Determinantes intermedios de condiciones de vida y trabajo, factores de tipo comportamental y biológico, y factores psicosociales.

Parámetro	Estimación	Error estándar	Distribución normal estándar	Proporción de aceptación
Indicador base	-3.3698625	1.4401623	-2.34	0.01929 *
Índice de riesgo de la calidad del agua para consumo humano	0.0052788	0.0019259	2.741	0.00613 **
Índice de ruralidad	0.0077245	0.0042866	1.802	0.07155 *
Índice de vulnerabilidad	0.003221	0.0051361	0.627	0.53058
Porcentaje de viviendas inadecuadas	0.0011667	0.0042463	0.275	0.7835
Porcentaje de viviendas con servicios inadecuados	-0.001636	0.0034724	-0.471	0.63755
Porcentaje de viviendas con hacinamiento crítico	0.0003894	0.0058986	0.066	0.94736
Porcentaje de hogares con privación por acceso a servicios para cuidado de la primera infancia	1.2934702	0.820372	1.577	0.11487
Porcentaje de hogares con privación por empleo informal	-1.0126767	1.4739666	-0.687	0.49206
Índice de dependencia infantil	0.0181561	0.0051123	3.551	0.00038 ***
Índice de intensidad de desplazamiento	-0.0017683	0.0030634	-0.577	0.56378
Índice de presión de desplazamiento	0.0025757	0.0045974	0.56	0.57531
Proporción de hogares con jefatura femenina	0.0163876	0.00879	1.864	0.06227 *
Prevalencia de bajo peso al nacer	0.0512384	0.0176883	2.897	0.00377 **
Tamaño promedio del hogar	0.0706096	0.1046837	0.675	0.49999

Coeficiente de determinación: 0.6905.

* Nivel de significancia distinto de cero. A mayor número de asteriscos, mayor nivel de significancia.

Fuente: Elaboración propia.

Determinantes intermedios del sistema de salud colombiano

El análisis de los determinantes intermedios del sistema de salud colombiano (Tabla 4) mostró que el 59% de la variación de la tasa de MI en los municipios fronterizos puede ser explicada por las variables independientes en el modelo construido.

Entre las variables que resultaron significativas para estos determinantes, es decir que su variación

produjo un cambio en las tasas de MI a nivel municipal, se encuentran las siguientes: proporción de NV con cuatro o más controles prenatales, cobertura de la vacuna triple viral, tasa de satisfacción global con los servicios de salud y porcentaje de afiliación al Sistema de Seguridad Social en Salud (SGSSS). Todas las variables mostraron una relación inversa: a mayores valores de las variables, menores tasas de MI a nivel municipal.

Tabla 4. Ajuste de modelo de regresión beta para mortalidad infantil. Determinantes intermedios del sistema de salud colombiano.

Parámetro	Estimación	Error estándar	Distribución normal estándar	Proporción de aceptación
Indicador base	0.9161389	0.2535705	3.613	0.000303 ***
Cobertura de tres dosis de tratamiento para difteria, parotiditis y tosferina	0.0005147	0.0010926	0.471	0.637605
Cobertura de la vacuna triple viral	-0.0032756	0.0014822	-2.21	0.027109 *
Porcentaje de afiliación al Sistema de Seguridad Social en Salud	-0.0002571	0.0014329	-1.795	0.072711 *
Porcentaje de partos atendidos en instituciones de salud	0.0004594	0.0022686	0.203	0.839512
Proporción de nacidos vivos con cuatro o más controles prenatales	-0.0132066	0.0019065	-6.927	0.00000 ***
Oportunidad de consulta de medicina general	-0.0329819	0.0262034	-1.259	0.208143
Oportunidad de consulta de urgencias	0.0005199	0.0027151	0.191	0.848137
Tasa de satisfacción global con los servicios de salud	-0.0036598	0.0019435	-1.883	0.05969 *
Razón de ambulancias por cada 1 000 habitantes	-0.1832516	0.2524454	-0.726	0.467896

Coeficiente de determinación: 0.5895.

* Nivel de significancia es distinto de cero. A mayor número de asteriscos, mayor nivel de significancia.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

La tasa promedio de MI en Colombia se ha reducido, lo cual es resultado de los compromisos adquiridos a nivel internacional por los entes de control.^{33,34} No obstante, dicho promedio oculta la existencia de inequidades en salud en algunos grupos poblacionales. En este sentido, es importante anotar que 19 municipios presentan cifras significativamente más altas que el promedio nacional y que el de la zona de frontera.

A pesar de la imposibilidad de analizar datos individuales y de establecer la conexión entre la exposición y el efecto de la MI, debido a que el presente estudio se realizó con información agregada, los resultados sugieren que 14 de las 29 variables incluidas en los 3 modelos revelaron algún tipo de relación con el comportamiento de la MI en los municipios fronterizos. Aunque estos resultados podrían atribuirse a un fenómeno de colinealidad entre variables (efecto que no fue controlado), la capacidad explicativa (R^2) de los modelos construidos fue alta en cada una de sus categorías y, por consiguiente, los hallazgos representan una buena aproximación a los determinantes sociales de la MI en los municipios de frontera.

Los resultados ratifican que en los municipios fronterizos con mayor población indígena se evidencian mayores cifras de MI,^{35,36} situación que invita a reflexionar acerca del grado de comprensión que tiene el Estado sobre las necesidades de estos pueblos y la efectividad de las intervenciones que ha implementado, las cuales, de acuerdo a los resultados, parecen no superar el discurso trivial del reconocimiento cultural.

Lo anterior también es evidente en los municipios fronterizos cuya población mayoritaria es afrodescendiente,³⁵⁻³⁷ un grupo poblacional que a lo largo de la historia ha estado en desventaja en la estructura social del país y que, según Rodríguez-Garavito *et al.*,³⁸ tiene menor acceso a servicios básicos de educación y salud,

a empleos y a participación en la vida pública. En este sentido, es necesario que el Estado, respetando el derecho de autodeterminación, dé prioridad al desarrollo de estrategias interculturales que le faciliten a los profesionales de salud la comprensión de la cosmovisión de estos grupos, pues esta debe ser el eje central para identificar sus necesidades y desarrollar intervenciones culturalmente sensibles, epidemiológicamente eficaces y socialmente aceptadas.

Los municipios fronterizos con mayor porcentaje de analfabetismo presentaron las tasas más altas de MI, lo cual coincide con lo reportado en la literatura.^{39,40} En este punto es necesario anotar que, aunque la educación no actúa directamente sobre la MI, la educación en general y la educación femenina en particular juegan un papel importante en la salud y la supervivencia de los niños, pues esta influencia la forma en que la familia y, de manera especial, la madre, asume el embarazo, el parto, la inmunización y el manejo de las enfermedades de la niñez,⁴¹ al tiempo que impacta el nivel de ingresos económicos.

Los municipios fronterizos que percibían mayores promedios de inversión pública per cápita mostraron mayores tasas de MI, lo cual contradice los postulados del modelo de determinantes sociales. Los autores de la presente investigación argumentan que este hallazgo puede deberse al uso de un indicador de inversión municipal en el que influyen otros factores como la voluntad política, la transparencia y la efectividad de la gestión pública. Esta hipótesis parece ganar fuerza al encontrar que los municipios fronterizos con mayores tasas de MI tienen graves problemas de efectividad en la gestión y administración pública (Tabla 5), lo cual, sumado a los problemas de transparencia (un tema que no fue abordado en la presente investigación), impide que los recursos lleguen a cumplir con su propósito, a pesar de que los municipios tengan ingresos y realicen proyectos de inversión pública.⁴²

Tabla 5. Comportamiento de las variables analizadas en los municipios fronterizos con tasas de mortalidad infantil significativamente más altas que el promedio nacional. 2011.

Municipio	Departamento	Efectividad	Eficiencia total	Requisitos legales	Capacidad administrativa	Indicador de desempeño fiscal	Gestión	Índice integral	Rango del índice integral	Ranking nacional
Cumaribo	Vichada	0.00	53.32	0.00	5.67	0.00	2.83	14.04	Crítico	1 101
Puerto Nariño	Amazonas	0.00	46.61	30.23	14.77	0.00	7.38	21.06	Crítico	1 090
Manaure	La Guajira	0.00	53.35	54.30	14.81	54.66	34.74	35.60	Crítico	1 042
Albania	La Guajira	10.68	54.64	56.83	12.58	78.57	45.57	41.93	Bajo	985
Uribia	La Guajira	0.00	51.43	82.44	15.12	70.15	42.64	44.13	Bajo	966
Puerto Inírida	Guainía	0.00	54.11	78.60	18.54	69.22	43.88	44.15	Bajo	965
Unguía	Chocó	0.00	52.97	72.55	54.02	63.67	58.84	46.09	Bajo	943
Puerto Carreño	Vichada	0.00	61.10	87.70	0.00	71.94	35.97	46.19	Bajo	942
Valle del Guamuez	Putumayo	6.82	40.07	86.93	45.36	75.57	60.47	48.57	Bajo	905
Barbacoas	Nariño	40.00	69.02	24.11	78.46	61.69	70.08	50.80	Bajo	876
Leticia	Amazonas	17.36	61.10	50.02	82.23	74.40	78.32	51.70	Bajo	866
Tumaco	Nariño	12.06	57.60	85.69	53.86	58.31	56.08	52.86	Bajo	848
Taraira	Vaupés	0.00	50.90	97.77	66.47	61.16	63.81	53.12	Bajo	840
Cravo Norte	Arauca	16.20	60.10	72.30	58.99	75.48	67.23	53.96	Bajo	822
Juradó	Chocó	33.75	50.02	91.03	54.49	56.93	55.71	57.63	Bajo	734
Maicao	La Guajira	69.63	54.51	71.45	49.14	71.09	60.11	63.93	Medio	568
Riosucio	Chocó	58.64	63.67	53.10	91.99	70.18	81.08	64.12	Medio	564
Mitú	Vaupés	28.58	62.65	96.16	76.12	66.70	71.41	64.70	Medio	545
Ricaurte	Nariño	53.16	58.48	98.42	33.11	68.16	50.63	65.17	Medio	535

Fuente: Elaboración con base en datos del Departamento Nacional de Planeación.⁴³

No obstante lo anterior, es importante mencionar que los resultados del presente estudio coinciden con lo reportado en algunas investigaciones hechas en Latinoamérica y el Caribe^{44,45}, en las cuales los autores atribuyen esta situación a que en momentos de crisis, es decir cuando menos se tienen recursos, los gobiernos e instituciones fortalecen sus estrategias para mejorar las condiciones de vida y salud de la población.

Según Shea⁴⁶, el uso del indicador subjetivo de percepción de los hogares de que los ingresos no alcanzan para suplir los gastos básicos, el cual mostró una relación inversa con la MI en el presente estudio, debe limitarse, pues por el aumento de las necesidades la mayoría de personas, independiente de que sus ingresos sean altos o bajos, perciben que sus ingresos no son suficientes; esto hace que las respuestas reflejen las expectativas de las personas y no sus necesidades básicas. Por lo anterior, se concluye que este no es un indicador adecuado para incluir en análisis de este tipo y que para futuros estudios se recomienda seleccionar un indicador objetivo de medición de la pobreza.

La relación entre calidad del agua y MI fue ratificada,⁴⁷ sin embargo, llama la atención que a pesar de que la vigilancia de la calidad de agua para consumo humano está establecida como un proceso obligatorio para todos los municipios del país, algunos de los examinados no disponían de datos al respecto y, además, fue

en estos mismos donde se registraron las tasas de MI más altas, por lo que resulta prioritario que se realicen controles que garanticen el suministro de agua en condiciones adecuadas para el consumo humano.

Los municipios fronterizos con índices de ruralidad más elevados²² registraron las tasas de MI más altas, lo que concuerda con el estudio de Caballero *et al.*⁴⁸ A pesar de que se ha comprobado que no existe una relación necesaria entre ruralidad y condiciones de vida, es decir, el hecho de vivir en un municipio rural no implica siempre tener peores condiciones de vida,²² en Colombia pareciera que sí es un factor que representa un reto, no solo por la magnitud (es una característica de más del 75% de los municipios del país en los que vive el 31.6% de la población nacional), sino también porque parece que son estos municipios los que tienen peores condiciones de vida.

Estudios previos resaltan que las altas tasas de fecundidad y el consecuente elevado índice de dependencia infantil implican mayores niveles de pobreza y peores condiciones sociales y de salud en la población,⁴⁹ así como una mayor vulnerabilidad relacionada con menores ingresos para la mujer, quien viene asumiendo con mayor frecuencia la jefatura del hogar sin dejar de lado el cuidado de los niños.⁵⁰ Estas situaciones, que para los municipios estudiados se relacionan con mayores tasas de MI, requieren un abordaje integral de la

problemática social y de salud de la mujer en el que se involucre a diferentes sectores de la sociedad y no solo al sector salud.

Los datos obtenidos también concuerdan con otras investigaciones^{51,52} respecto a que el bajo peso al nacer tiene un importante efecto en la MI: se ha reportado que los niños nacidos con un peso <2 500g presentan 14 veces más riesgo de mortalidad durante el primer año de vida que los niños que nacen con un peso normal a término. Sobre este tema, Delgado *et al.*⁵³ afirman que cerca de la mitad de los casos de MI ocurren en niños que tuvieron bajo peso al nacer. Sin embargo, la causa no es totalmente clara, pues aunque esto podría estar explicado solo por aspectos biológicos, algunos autores encuentran relación con la calidad de los servicios de salud —en particular con el control prenatal adecuado— y la vacunación^{54,55}, aspectos que en el presente estudio mostraron un efecto inverso sobre las tasas de MI.

En el presente estudio se evidenció una relación inversa entre la percepción de calidad del servicio y las tasas de MI. Al respecto, en algunos estudios^{56,57} en donde se investigó la opinión de madres de niños menores de un año que murieron, se observó el predominio de percepciones negativas relativas a la asistencia recibida y a problemas en la organización de la atención, lo que se reflejaba en demoras en la atención y dificultades para programar las consultas de control prenatal, temas en los que aún hay un amplio terreno por recorrer y muchos aspectos por mejorar en el SGSSS.

En cuanto a cobertura de afiliación del SGSSS, llama la atención que muchos de los municipios fronterizos tienen coberturas que sobrepasan el 100% de la población, lo que puede deberse a que las personas de estas zonas acceden a los servicios de ambos países según les resulte más conveniente y reclaman la afiliación a la seguridad social como ciudadanos o residentes del país, aunque no necesariamente residan en Colombia.

El modelo de determinantes sociales requiere entender la salud como un proceso complejo que exige las mejores condiciones de vida para la población. En este contexto, y teniendo en cuenta los hallazgos del presente estudio y los de investigaciones previas como la de Arias-Rojas *et al.*,⁵⁸ es importante reiterar que el Estado (representado en el gobierno nacional y los gobiernos locales de los municipios fronterizos) y la comunidad deben desarrollar intervenciones intersectoriales, culturalmente sensibles, epidemiológicamente eficaces y socialmente aceptadas que impacten los determinantes sociales responsables de las inequidades en salud que influyen en la MI y que fueron identificadas en los municipios de frontera.¹⁶

Conclusiones

Los datos encontrados permitieron establecer que los determinantes sociales que explicarían las inequidades en salud de la MI en municipios de frontera de Colombia se relacionan con condiciones de etnia, raza, educación, índice de dependencia infantil, bajo peso al nacer, calidad del agua para consumo humano, ruralidad, jefatura femenina de los hogares, cobertura de vacunación, cobertura de control prenatal, satisfacción de los usuarios con los servicios de salud y cobertura de afiliación al SGSSS.

El estudio también mostró que algunas de las condiciones que determinan la MI en estos municipios están relacionadas con el acceso a servicios de salud. En este contexto, y según lo establecido en la Ley estatutaria 1751 de 2015⁵⁹, una prioridad de las autoridades del sector salud debe ser generar estrategias que permitan mejorar este acceso y que contemplen aspectos como la no discriminación, la accesibilidad física, la asequibilidad económica y el acceso a la información.

La mayoría de determinantes de la MI en estos municipios se sale del alcance del sector salud; por tanto, el Estado y sus autoridades en salud pública enfrentan dos desafíos importantes: implementar un abordaje transectorial y transfronterizo, y dar una respuesta institucional con un enfoque de equidad en salud que se adapte a las necesidades y a la cultura de cada municipio y región.

A pesar de no ser un tema analizado a profundidad, se encontró que los municipios fronterizos con mayores tasas de MI tienen graves problemas en la gestión y administración pública, aspecto que puede impedir que los recursos lleguen a cumplir con su propósito a pesar de que los municipios tengan ingresos y realicen proyectos de inversión pública; por tanto, es necesario que en futuras investigaciones se hagan análisis que permitan evidenciar esta relación.

Finalmente, considerando el carácter transfronterizo de los municipios analizados y su complejidad, las autoridades en salud pública de estas zonas deben generar mecanismos que faciliten el trabajo articulado con los gobiernos locales de los países vecinos, pues comparten contextos y dinámicas que demandan mecanismos de cooperación para un abordaje integral y complementario.

Nota aclaratoria

El presente artículo se deriva de la tesis de maestría titulada "Mortalidad infantil: causas y determinantes sociales en municipios fronterizos de Colombia. Estudio ecológico de análisis y tendencia" de autoría de Sonia Carolina Mogollón Pastrán.⁶⁰

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Capra F. The turning point: science, society, and the rising culture. London: Wildwood House; 1982.
2. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science. 1977;196(4286):129-36. <http://doi.org/dhmdsk>.
3. Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians: a working document. Ottawa: Goverment of Canada; 1974.

4. Ávila-Agüero ML. Hacia una nueva Salud Pública: Determinantes de la Salud. *Acta Médica Costarricense*. 2009 [cited 2020 Mar 25];51(2):71-73. Available from: <https://bit.ly/2WN2R4n>.
5. Solar O, Irwin A. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010 [cited 2016 Sep 22]. Available from: <https://bit.ly/33KwdSx>.
6. Palomino-Moral PA, Grande-Gascón ML, Linares-Abad M. La salud y sus determinantes sociales. Desigualdades y exclusión en la sociedad del siglo XXI. *Revista Internacional de Sociología*. 2014;72(Extra 1):71-91. <http://doi.org/ggbc85>.
7. Caballero-González E, Moreno-Gelis M, Sosa-Cruz ME, Figueiroa EM, Vega-Hernández M, Columbie-Pérez LA. Los determinantes sociales de la salud y sus diferentes modelos explicativos. *INFODIR*. 2012 [cited 2020 Mar 25];8(15). Available from: <https://bit.ly/2UCRJUV>.
8. Álvarez-Pérez AG, García-Fariñas A, Bonet-Gorbea M. Pautas conceptuales y metodológicas para explicar los determinantes de los niveles de salud en Cuba. *Rev Cubana Salud Pública*. 2007 [cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://bit.ly/39kYm3N>.
9. Donoso E. Desigualdad en mortalidad infantil entre las comunas de la provincia de Santiago. *Rev Méd Chile*. 2004; 132(4):461-6. <http://doi.org/c8485p>.
10. Reidpath DD, Allotey P. Infant mortality rate as an indicator of population health. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(5):344-6. <http://doi.org/cn9hpX>.
11. Robine JM. The relevance of population health indicators. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(5):318. <http://doi.org/c97qmv>.
12. World Health Organization (WHO). Millennium Development Goals (MDGs). New York: WHO; 2000.
13. Cortes D, Vargas JF. Inequidad Regional en Colombia. Bogotá D.C.: Documento CEDE No. 34; 2012 [cited 2014 Jul 25]. Available from: <https://bit.ly/3akh4K9>.
14. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud. Tercer informe. Mortalidad evitable en Colombia para 1998-2011. Bogotá D.C.: MinSalud; 2014 [cited 2015 Mar 10]. Available from: <https://bit.ly/2y9vApS>.
15. Martínez F. Enfoque para el análisis y la investigación sobre equidad-inequidad en salud. Revisión conceptual. In: Restrepo D, editor. Equidad y Salud, debates para la acción. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2007. p. 69-101.
16. Mogollón-Pastrán SC, García-Ubaque JC. Tendencia y causas de la mortalidad infantil en municipios de frontera en Colombia, 2005-2011. *Rev. Salud Pública*. 2016;18(5):700-13. <http://doi.org/dqgx>.
17. Colombia. Congreso de la Republica. Ley 191 de 1995 (junio 23): Por la cual se dictan disposiciones sobre Zonas de Frontera. Bogotá D.C.: Diario Oficial 41903; junio 23 de 1995.
18. Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Estimaciones tasa de mortalidad infantil nacional, departamental y municipal, período 2005-2010. Bogotá D.C.: DANE; 2013.
19. Pardo C. Métodos de Clasificación: agrupamiento y discriminación. In: Libro de Ponencias: XXIV Simposio Internacional de Estadística - 2014. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2014.
20. Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Microdatos anonimizados del Censo General 2005. Bogotá D.C.: DANE; 2007 [cited 2015 Oct 15]. Available from: <https://bit.ly/3bxuVKy>.
21. Colombia. Departamento Nacional de Planeación (DNP). Ejecuciones presupuestales de cada municipio y cada depar-tamento para el período 2000-2012. Bogotá D.C.: DNP; 2013 [cited 2015 Nov 1]. Available from: <https://bit.ly/2WH3wUS>.
22. Colombia. Instituto Nacional de Salud (INS). Estado de la vigilancia de la calidad de agua para consumo humano en Colombia 2007-2011. Bogotá D.C.: INS; 2012.
23. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Colombia rural. Razones para la esperanza. Informe Nacional de Desarrollo Humano. Bogotá D.C.: PNUD; 2011 [cited 2015 Nov 10]. Available from: <https://bit.ly/2UxLIsk>.
24. Colombia. Sistema integrado de Información de la Protección Social (SISPRO). Ficha departamental y Municipal. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015. [cited 2015 Oct 10]. Available from: <https://bit.ly/3bH50CI>.
25. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Análisis de situación de salud según regiones Colombia. Bogotá: MinSalud; 2013 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://bit.ly/2WCQMOV>.
26. Colombia. Unidad para la atención y reparación integral a las víctimas. Índice de intensidad y presión - Desplazamiento. Bogotá D.C.: Red Nacional de Información; 2015 [cited 2015 Oct 10]. Available from: <https://bit.ly/3ai82xi>.
27. Colombia. Sistema integrado de Información de la Protección Social (SISPRO). Vacunación. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015 [cited 2015 Oct 8]. Available from: <https://bit.ly/2LsVec>.
28. Colombia. Sistema integrado de Información de la Protección Social (SISPRO). Aseguramiento. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015 [cited 2015 Oct 8]. Available from: <https://bit.ly/363sSPv>.
29. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud. Bogotá D.C.: MinSalud; 2015 [cited 2015 Sep 20]. Available from: <https://bit.ly/3bx2Y8x>.
30. Montgomery D, Peck E, Vining G. Introducción al Análisis de Regresión Lineal. México D.F.: Compañía Editorial Continental; 2004.
31. Pardo CE, Del Campo PC. Combinación de métodos factoriales y de análisis de conglomerados en R: el paquete FactoClass. *Rev. Colomb. Estad.* 2007;30(2):231-45.
32. Jaramillo-Mejía MC, Chernichovsky D, Jiménez-Moleón JJ. Brechas regionales de la mortalidad infantil en Colombia. *Rev. Peru. Med. exp. salud pública*. 2013;30(4):551-9.
33. Colombia. Departamento Nacional de Planeación (DNP). Informe de Seguimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio-2012. Bogotá D.C.: DNP; 2012.
34. Colombia. Departamento Nacional de Planeación (DNP). Informe de Seguimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio-2013. Bogotá D.C.: DNP; 2013.
35. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Pueblos indígenas: Diálogo entre culturas. Colección Cuaderno del Informe de Desarrollo Humano Colombia 2011. Bogotá D.C.: PNUD; 2011.
36. Organización de las Naciones Unidas. Mortalidad infantil y en la niñez de pueblos indígenas y afrodescendientes de América Latina: inequidades estructurales, patrones diversos y evidencia de derechos no cumplidos. Santiago de Chile: Comisión Económica para América Latina y el Caribe; 2010.
37. Cunha EMGP. Mortalidad Infantil según Raza. El caso Brasileño. São Paulo: Universidad Estadual de Campinas; 2005 [cited 2015 Dec 19]. Available from: <https://bit.ly/2Uzjq17>.
38. Rodríguez-Garavito C, Alfonso-Sierra T, Cavelier-Adarve I. El derecho a no ser discriminado: primer informe sobre discriminación racial y derechos de la población afrocolombiana (versión resumida). Bogotá D.C.: Universidad de los Andes; 2008.

39. Organización de los Estados Americanos. Informe anual de la Comisión Interamericana de Derechos Humanos. 2008. Washington D.C.: Comisión Internacional de los Estados Americanos; 2009 [cited 2015 Dec 19]. Available from: <https://bit.ly/2JbCA7Z>.
40. Caldwell JC. Education as a Factor in Mortality Decline An Examination of Nigerian Data. *Population Studies*. 1979; 33(3):395-413. <http://doi.org/bh25d5>.
41. Dallolio L, Di Gregori V, Lenzi J, Franchino G, Calugi S, Domenighetti G, et al. Socio-economic factors associated with infant mortality in Italy: an ecological study. *Int J Equity Health*. 2012;11:45. <http://doi.org/gbb5xg>.
42. García M, Espinosa J. Proyecto instituciones ad hoc para municipios en Colombia. La debilidad institucional de los municipios en Colombia. Bogotá D.C.: Friedrich-Ebert-Stiftung & International Institute for Democracy and Electoral Assistance; 2013 [cited 2015 Jan 12]. Available from: <https://bit.ly/3bo10XO>.
43. Colombia. Departamento Nacional de Planeación (DNP). Metodología para la medición y análisis del desempeño municipal. Bogotá D.C.: DNP; 2005.
44. Maydana E, Serral G, Borrell C. Desigualdades socioeconómicas y mortalidad infantil en Bolivia. *Rev Panam Salud Pública*. 2009;25(5):401-10.
45. Organización de las Naciones Unidas. Observatorio demográfico No. 4. La mortalidad en América Latina: una trayectoria auspiciosa pero heterogénea. Santiago de Chile: Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía; 2007 [cited 2015 Jan 8]. Available from: <https://bit.ly/3a0205a>.
46. Shea H. Subjective Analysis as an Alternative Poverty Measure, Economics 353. Policy Memo. 2002;1:1-2.
47. Rodríguez-Rodríguez A, Pérez-Díaz I, Díaz-Jiménez D. Factores de riesgo asociados a la mortalidad infantil, Colombia, 2008. *Inf Quinc Epidemiol Nac*. 2012;17(7):77-89.
48. Caballero CA, Galvis DM, García MV. Proyecto instituciones ad hoc para municipios en Colombia. Intervención ad hoc en Municipios Colombianos de acuerdo con Indicadores sociales. Bogotá D.C.: Friedrich-Ebert-Stiftung & International Institute for Democracy and Electoral Assistance; 2012. [cited 2015 Jan 15]. Available from: <https://bit.ly/3aodXRI>.
49. Eastwood R, Lipton M. Demographic Transition and Poverty: Effects via Economic Growth, Distribution, and Conversion. In: Birdsall N, Kelley AC, Sinding S, editors. *Population Matters: Demographic Change, Economic Growth, and Poverty in the Developing World*. Center for Global Development. Oxford: Oxford University Press; 2003.
50. Velásquez SP. Ser Mujer Jefa de Hogar en Colombia. *Revista de la Información Básica*. 2012 [cited 2015 Jan 15];4(2). Available from: <https://bit.ly/33YX79v>.
51. Rodríguez-Domínguez PL, Hernández-Cabrera J, Reyes-Pérez A. Bajo peso al nacer: algunos factores asociados a la madre. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2006;32(3).
52. Parra ME, Escobar-González AF, Cornejo-Ochoa W, Quevedo-Vélez A. Morbilidad y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), de Medellín, Colombia, 2001-2005. *Iatreia*. 2008;21(Suppl 1):s18-9.
53. Delgado M, Muñoz A, Orejuela L, Sierra CH. Algunos factores de riesgo para mortalidad neonatal en un hospital de III nivel, Popayán. *Colomb Med*. 2003;34(4):179-85.
54. Sánchez-Nuncio HR, Pérez-Toga G, Pérez-Rodríguez P, Vázquez-Nava F. Impacto del control prenatal en la morbilidad y mortalidad neonatal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005;43(5):377-80.
55. Figueiredo PP, Lunardi-Filho WD, Lunardi VL, Pimpão FD. Mortalidad infantil y prenatal: contribuciones de la clínica bajo la perspectiva de Canguilhem y Foucault. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2012 [cited 2015 Jan 20];20(1). Available from: <https://bit.ly/39kOk2B>.
56. Rigo-Silva AM, de Andrade SM, Thomson Z. Opiniões de mães de crianças que morreram no primeiro ano de vida no município de Londrina, Paraná, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2002;18(5):1295-302. <http://doi.org/cpcqvt>.
57. Abeyá-Gilardón E. Mortalidad infantil de niños de bajo peso al nacer. *Arch. Argent. Pediatr*. 2001 [cited 2015 Jan 20];99(1). Available from: <https://bit.ly/3bEPyr9>.
58. Arias-Rojas M, Barrera-Ortiz L, Mabel-Carrillo G, Chaparro-Díaz L, Sánchez-Herrera B, Vargas-Rosero E. Cuidadores familiares de personas con enfermedad crónica en las regiones de frontera colombiana: perfil y carga percibida de cuidado. *Rev. Fac. Med*. 2014;62(3):387-97. <http://doi.org/dqks>.
59. Colombia. Congreso de la República. Ley Estatutaria 1751 de 2015 (febrero 16): Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones. Bogotá D.C.: Diario Oficial: 49427; febrero 16 de 2015.
60. Mogollón-Pastrán SC. Mortalidad infantil: causas y determinantes sociales en municipios fronterizos de Colombia. Estudio ecológico de análisis y tendencia [tesis de maestría]. Bogotá D.C.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; 2016.



Revista de la Facultad de Medicina

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74440>

Recibido: 24/08/2018. Aceptado: 09/11/2018

El periodo refractario de las células excitables: ¿inconsistencias de un dogma?

The refractory period of excitable cells: Inconsistencies of a dogma?

John Barco-Ríos^{1,2}, Jorge Eduardo Duque-Parra^{1,2,3}, Johanna Alexandra Barco-Cano^{2,4}

¹ Universidad de Caldas - Facultad de Ciencias para la Salud - Departamento de Ciencias Básicas para la Salud - Manizales - Colombia.

² Universidad de Caldas - Facultad de Ciencias para la Salud - Grupo Neurociencia de Caldas - Manizales - Colombia.

³ Universidad de Manizales - Facultad de Ciencias para la Salud - Departamento de Ciencias Básicas para la Salud - Manizales - Colombia.

⁴ Universidad de Caldas - Facultad de Ciencias para la Salud - Departamento Clínico - Manizales - Colombia.

Correspondencia: John Barco-Ríos. Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas. Calle 65 No. 26-10, oficina: M203. Teléfono: +57 6 8781500. Manizales. Colombia. Correo electrónico: jhon.barco@ucaldas.edu.co.

Resumen

Introducción. Los canales activados por voltaje para Na^+ y para K^+ presentan compuertas de activación e inactivación, las cuales se abren y se cierran dependiendo de la intensidad de la corriente eléctrica que fluye por la membrana cuando está respondiendo a un estímulo. Durante este breve momento, la membrana entra en un periodo de refractariedad que la hace insensible a otros estímulos.

Objetivo. Demostrar que los períodos refractarios absoluto y relativo se presentan a medida que se va desarrollando el potencial de acción y no después de que se ha completado, mediante un análisis teórico basado en el funcionamiento eléctrico normal de los canales activados por voltaje para Na^+ y K^+ .

Cuestionamientos. En diversos textos y artículos de fisiología, las definiciones de los períodos refractarios absoluto y relativo son confusas y erróneas, puesto que no tienen en cuenta el funcionamiento normal de los canales activados por voltaje. Además, la ubicación que dan a dichos períodos con respecto al potencial de acción es desfasada y su tiempo de duración es incierto.

Conclusión. Los períodos refractarios absoluto y relativo se presentan durante el desarrollo del potencial de acción y no después de que ha sido completado.

Palabras clave: Potenciales de acción; Canales iónicos; Fisiología (DeCS).

Barco-Ríos J, Duque-Parra JE, Barco-Cano JA. El periodo refractario de las células excitables: ¿inconsistencias de un dogma? Rev. Fac. Med. 2020;68(2):279-82. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74440>.

Abstract

Introduction: Voltage-gated Na^+ and K^+ channels have activation and inactivation gates that open and close depending on the intensity of the electric current flowing through the membrane when it is responding to a stimulus. During this brief moment, the membrane enters a refractory period that makes it insensitive to other stimuli.

Objective: To prove that absolute and relative refractory periods occur as the action potential develops rather than after it has been completed, by means of a theoretical analysis based on the normal electrical functioning of voltage-gated Na^+ and K^+ channels.

Questioning: Several texts and articles on physiology provide confusing and misleading definitions of absolute and relative refractory periods, since they don't consider the normal functioning of voltage-gated channels. Furthermore, the location they give to these periods in relation to the action potential is out-of-time and their duration remains uncertain.

Conclusion: Absolute and relative refractory periods occur as the action potential develops rather than after it has been completed.

Keywords: Action Potentials; Ion Channels; Physiology (MeSH).

Barco-Ríos J, Duque-Parra JE, Barco-Cano JA. [The refractory period of excitable cells: Inconsistencies of a dogma?] Rev. Fac. Med. 2020;68(2):279-82. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74440>.

Introducción

Una característica particular de las células excitables (neuronas y fibras musculares) es su capacidad de reaccionar en fracciones de segundo ante un estímulo aplicado, lo cual se conoce como irritabilidad.¹

Varios autores,²⁻⁴ utilizando la técnica de fijación de voltaje en el axón gigante de calamar, corroboraron que esta reacción se origina en la membrana debido a cambios transitorios en su permeabilidad para ciertos iones. Mediante esta misma técnica también se determinó que el potencial de acción —que es el mecanismo básico para la transmisión de información⁵⁻⁸ y el desencadenante de las respuestas celulares— se origina por una corriente iónica de entrada que es seguida inmediatamente por una corriente iónica de salida, proceso en el que participan básicamente dos tipos de canales iónicos activables por voltaje,^{2,4} uno para Na^+ y otro para K^+ .⁸⁻¹⁰

Los canales de Na^+ activados por voltaje están conformados por cuatro dominios homólogos no idénticos (I, II, III y IV)¹¹ y tienen dos regiones sensibles que actúan como compuertas: una región próxima a la parte externa del canal (compuerta de activación) donde los sensores de voltaje que rodean el poro central del canal sufren cambios de conformación para poder activarse,¹² y otra región cercana a la parte interna del mismo (compuerta de inactivación)^{7,8} donde los canales se inactivan rápidamente por un motivo hidrófobo intracelular que ocluye el poro^{13,14} y corresponde a la región de unión entre los dominios III y IV del canal,¹⁵ lo cual lleva a la membrana a su estado de reposo.¹⁶ Por su parte, los canales de K^+ activados por voltaje están constituidos por cuatro subunidades proteicas idénticas¹¹ y solo tienen una compuerta de activación por su lado interno.^{7,8}

Dado lo anterior, se hace evidente que el modo de funcionamiento de los canales de Na^+ es un poco más complejo, pues deben atravesar por tres estados conformacionales: *reposo* (compuerta de activación cerrada y compuerta de inactivación abierta), *activado* (ambas compuertas abiertas) e *inactivado* (compuerta de activación abierta y compuerta de inactivación cerrada). Por el contrario, los canales de K^+ solo muestran dos estados conformacionales: *reposo* (compuerta cerrada cuando el potencial de membrana es cercano a -90mV) y *activado* (la compuerta se abre lentamente cuando hay despolarización).^{7,8}

Durante el potencial de acción se produce un cambio brusco y rápido en el potencial eléctrico de la membrana^{4,7} (que en células nerviosas mielinizadas de mamíferos tarda poco menos de 1ms en completarse),^{1,9} después del cual las células se vuelven refractarias por un corto periodo de tiempo.¹⁷ Este mecanismo se desarrolla básicamente en dos etapas electroquímicas regenerativas:⁸ despolarización y repolarización.

La etapa de despolarización se da por un incremento súbito en la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio^{4,7} generada por la activación rápida de los canales de Na^+ activados por voltaje,³ los cuales ingresan de forma masiva a la célula y alteran el potencial de la membrana, que pasa de ser negativo a positivo.^{4,7-10} La etapa de repolarización comienza inmediatamente después debido a que la membrana se vuelve impermeable a los iones de sodio pero se hace permeable a los iones de potasio, de tal manera que estos salen de

forma masiva de la célula y se restablece de nuevo el potencial negativo de la membrana.⁷

El periodo refractario limita el tiempo de recuperación de una excitación previa en una membrana excitable, por lo que puede restringir la transmisión de información.¹⁸ En este sentido, el objetivo del presente trabajo fue demostrar que los períodos refractarios absoluto y relativo se presentan a medida que se va desarrollando el potencial de acción y no después de que este se ha completado. La metodología empleada para lograr el objetivo consistió en realizar un análisis teórico basado en el funcionamiento eléctrico normal de los canales activados por voltaje para Na^+ y K^+ .

El periodo refractario y su relación con los canales iónicos

Comprender lo que sucede durante los períodos refractarios y su duración es importante debido a que la alteración de estos es un marcador sensible de la disfunción axonal en afecciones como el síndrome de Guillain-Barré, el síndrome del túnel carpiano y la esclerosis múltiple,¹⁹ en donde dichos períodos se prolongan y la velocidad de conducción del impulso nervioso se reduce.^{20,21} Así pues, el periodo refractario corresponde al breve momento en el que la membrana pasa de ser totalmente insensible ante un segundo estímulo, a recuperar de nuevo su sensibilidad; este proceso consta de dos momentos críticos denominados *periodo refractario absoluto* y *periodo refractario relativo*.

El periodo refractario absoluto comienza justo en el momento en que la membrana alcanza su nivel umbral o nivel de disparo,²² pues en ese instante las compuertas de activación e inactivación de algunos canales de Na^+ activados por voltaje se abren (estado activado) y los iones de sodio fluyen masivamente al interior celular despolarizando la membrana, lo que a su vez actúa como estímulo eléctrico para provocar que más de estos canales de Na^+ se abran e ingrese mayor cantidad de sodio a la célula.^{2,7} Este proceso de retroalimentación positiva continúa hasta que todos los canales de Na^+ activados por voltaje se abren por completo⁷ e ingresan más iones de sodio a la célula, lo cual conduce a que el potencial de membrana se haga positivo hasta alcanzar un pico máximo de +35mV, tal como sucede en las motoneuronas alfa. En este punto es importante aclarar que, sin importar qué tan fuerte haya sido aplicado el estímulo para originar un potencial de acción, la onda despolarizante siempre alcanzará un valor máximo de +35mV debido a dos fenómenos eléctricos que se presentan de manera simultánea:

1. Las compuertas de inactivación de los canales de Na^+ se cierran rápidamente (estado inactivado)^{7,8,13,14}, bloqueando el flujo de entrada de más iones de sodio, aunque se debe anotar que en un estudio realizado con neuronas Purkinjenses se encontró que, contrario a lo que se suponía, no todos los canales de Na^+ se inactivan,²³ lo cual indicó que aunque el flujo de entrada de sodio nunca se detiene, sí se reduce considerablemente.
2. Las compuertas de inactivación de los canales de K^+ se abren (estado activado) y los iones de potasio salen de la célula arrastrando cargas positivas, pues la cantidad de potasio que sale es mucho mayor que la cantidad de sodio que ingresa a través los pocos canales

que quedaron abiertos, y entonces se da inicio a la repolarización de la membrana.

A medida que el potasio sale de la célula, el potencial de membrana comienza a disminuir de manera progresiva alterando su campo eléctrico, lo cual es percibido por algunos canales de Na^+ que alteran su estado conformacional, de tal suerte que se cierran sus compuertas de activación y, simultáneamente, se abren sus compuertas de inactivación (estado en reposo). Puesto que hasta este momento la gran mayoría de canales de Na^+ se encuentran cerrados, la membrana se hace totalmente refractaria a la llegada de un segundo estímulo, sin importar qué tan fuerte sea aplicado.⁷ En conclusión, el periodo refractario absoluto se extiende desde el nivel de disparo hasta que se completa cerca de un tercio de la repolarización,²² momento en el que el voltaje del potencial de membrana ya ha caído lo suficiente como para que algunos canales de Na^+ puedan abrir sus compuertas de activación; si a estos se suman los pocos canales de Na^+ que permanecieron activos todo el tiempo, entonces la membrana ya puede estar en condiciones de reaccionar ante un segundo estímulo, siempre y cuando este sea aplicado con mayor intensidad de lo normal.^{2,7,8}

A medida que la fase de repolarización sigue avanzando con rapidez por la salida de potasio, más canales de Na^+ entran en estado de reposo y, por consiguiente, la membrana se va haciendo cada vez más sensible y susceptible de responder a nuevos estímulos despolarizantes. Esta susceptibilidad creciente corresponde al periodo refractario relativo, el cual se extiende desde el final del primer tercio de la repolarización hasta el inicio de la posdespolarización.²²

Cuestionamientos

Algunas definiciones que se encuentran en la literatura sobre los periodos refractarios absoluto y relativo son confusas y contradictorias, pues al parecer no tienen en cuenta el modo de funcionamiento normal de los canales activados por voltaje para Na^+ y K^+ :

El periodo refractario absoluto ha sido ampliamente estudiado, por ejemplo, Karp¹ manifiesta que en este los canales de sodio solo se pueden abrir varios milisegundos después de su inactivación; Kandel *et al.*² lo definen como aquel momento que se da inmediatamente después del potencial de acción; Hall⁷ expresa que es aquel espacio de tiempo durante el cual no se puede generar otro potencial de acción, incluso con un estímulo intenso; Zigmund *et al.*²⁴ y Squire *et al.*²⁵ expresan que es el momento en el cual, después de generarse un potencial de acción, usualmente no se puede originar otro potencial sin importar la cantidad de corriente que se le inyecte al axón, lo cual está mediado por la inactivación de los canales de sodio; Silbernagl & Despopoulos²⁶ indican que es un breve periodo de tiempo después de la despolarización durante el cual el nervio o el músculo no puede ser excitado; Berry & Meister²⁷ indican que es aquel momento en el que una neurona que ha disparado un potencial de acción no puede generar otro potencial por un tiempo determinado, independiente de la intensidad del estímulo; finalmente, Boron & Boulpaep²⁸ afirman que es la primera fase del potencial de acción y que en esta es imposible provo-

car un segundo potencial, independientemente de la intensidad o la duración del estímulo que se aplique.

Debido a que un potencial de acción involucra una onda ascendente de despolarización seguida por otra onda descendente de repolarización, y dado que el campo eléctrico que se genera es el responsable de la apertura y el cierre de los canales activados por voltaje para Na^+ y K^+ , se deduce entonces que las anteriores definiciones para periodo refractario absoluto están desfasadas y no coinciden con el modo de funcionamiento eléctrico de los canales iónicos, pues aducen que dicho período se presenta después de haberse llevado a cabo el potencial de acción. Además, el tiempo de duración que se le atribuye a este corto período es incierto y prolongado ya que se habla de "varios" milisegundos o de un "breve" período de tiempo.

En el estudio de Rompré & Miliaressis,²⁹ realizado en ratas mediante la aplicación de dos estímulos a intervalos distintos, se encontró que los períodos refractarios absolutos de las neuronas más excitables del metencéfalo duran entre 0.6ms y 0.8ms, mientras que en la mayoría de las neuronas del mesencéfalo duran 0.4ms. Estos valores son bastante coherentes con el tiempo de duración del potencial de acción en las neuronas mielinizadas de mamíferos, que, como se mencionó antes, se completa en menos de 1ms.

Por su parte, el período refractario relativo también ha sido ampliamente estudiado: Kandel *et al.*² lo definen como el espacio de tiempo durante el cual es posible activar un potencial de acción si se aplica un estímulo más potente de lo normal; Hall⁷ indica que es aquella fracción de segundo en la que después de generarse un potencial de acción se abren las compuertas de inactivación del canal de sodio y se puede iniciar otro potencial de acción; Zigmund *et al.*²⁴ y Squire *et al.*²⁵ afirman que es aquel que se da después del período refractario absoluto, durante la fase de posthiperpolarización del potencial de acción, y Berry & Meister²⁷ dicen que es el período de recuperación luego del potencial de acción y durante el cual la tasa de disparos se restablece poco a poco a su valor libre.

Aunque las anteriores definiciones coinciden básicamente con el análisis teórico de lo que sucede en el período refractario relativo, es necesario aclarar y reforzar la idea de que el periodo refractario relativo se presenta inmediatamente después de terminado el período refractario absoluto y, por tanto, abarca casi los dos tercios restantes de la onda de repolarización del potencial de acción, es decir, este no solo se presenta durante la posthiperpolarización como lo indican Zigmund *et al.*²⁴ y Squire *et al.*²⁵. La implicación práctica de los períodos refractarios es que no permiten que los potenciales de acción reverberen entre el segmento inicial del axón y los terminales axónicos.²⁵

Conclusión

Las definiciones dadas en muchos textos y artículos de neurofisiología sobre los períodos refractarios absoluto y relativo son ambiguas y se prestan para interpretaciones erróneas, pues en tales definiciones se ubican a estos períodos en momentos del potencial de acción que no corresponden con el funcionamiento normal de los canales activados por voltaje para Na^+ y K^+ , incluso, después de que este ya se ha completado; además, se les atribuye

un tiempo de duración en milisegundos que es incierto y contradictorio con los fenómenos eléctricos que muestran los canales iónicos. Por tanto, para evitar ambigüedades se debe reforzar la idea de que los períodos refractarios absoluto y relativo se presentan durante el desarrollo del potencial de acción, concordante con los estados de activación e inactivación de los canales iónicos activados por voltaje, y no después de que este se ha completado.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Karp G. Biología Celular y Molecular. Conceptos y experimentos. 7th ed. México D.F.: McGraw-Hill; 2014.
2. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegwebaum SA, Hudspeth AJ, editors. Principles of Neural Science. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
3. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*. 1952;117(4):500-44. <http://doi.org/bbv6>.
4. Brown AG. Nerve Cells and Nervous System. An introduction to neuroscience. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2001.
5. Dvorkin MA, Cardinali DP, Lermoli R. Best & Taylor: Bases fisiológicas de la práctica médica. 14th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
6. Costanzo LS. BRS Physiology (Board Review Series). 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
7. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
8. Haines DE. Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4th ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
9. Cardinali DP. Neurociencia aplicada: Sus fundamentos. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
10. Vicente R, Mirasso CR. Cuando las neuronas sincronizan sus relojes. *Mente y cerebro*. 2012;53:62-71.
11. Bezanilla F. The voltage sensor in voltage-dependent ion channels. *Physiol Rev*. 2000;80(2):555-92. <http://doi.org/c8r3>.
12. Catterall WA. Ion channel voltage sensors: structure, function, and pathophysiology. *Neuron*. 2010;67(6):915-28. <http://doi.org/dbb9xs>.
13. West JW, Patton DE, Scheuer T, Wang Y, Goldin AL, Catterall WA. A cluster of hydrophobic amino acid residues required for fast Na(+) -channel inactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(22):10910-4. <http://doi.org/ctpf3z>.
14. Eaholtz G, Scheuer T, Catterall WA. Restoration of inactivation and block of open sodium channels by an inactivation gate peptide. *Neuron*. 1994;12(5):1041-8. <http://doi.org/bm3t8m>.
15. Catterall WA. Structure and Function of Voltage-Gated Sodium Channels at Atomic Resolution. *Exp. Physiol*. 2014;99(1):35-51. <http://doi.org/f5npx>.
16. Capes DL, Goldschien-Ohm MP, Arcisio-Miranda M, Bezanilla F, Chanda B. Domain IV voltage-sensor movement is both sufficient and rate limiting for fast inactivation in sodium channels. *J Gen Physiol*. 2013;142(2):101-12. <http://doi.org/f45dbh>.
17. Rieke F, Warland D, van Steveninck RR, Bialek W. Spikes: Exploring the neural code. London: The MIT press; 1999.
18. Song Z, Zhou Y, Juusola M. Modeling elucidates how refractory period can provide profound nonlinear gain control to graded potential neurons. *Physiol Rep*. 2017;5(11):e13306. <http://doi.org/c8r4>.
19. Boërio D, Hogrel JY, Crêange A, Lefaucheur JP. Méthodes et intérêt clinique de la mesure de la période réfractaire nerveuse périphérique chez l'homme. *Neurophysiol Clin*. 2004;34(6):279-91. <http://doi.org/b3hbv8>.
20. Vernea J. Motor fibre refractory period and motor conduction velocity range. *Clin Exp Neurol*. 1979;16:241-9.
21. Quandt FN, Davis FA. Action potential refractory period in axonal myelination: a computer simulation. *Biol Cybern*. 1992;67(6):545-52. <http://doi.org/fq629m>.
22. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong. Fisiología médica. 25th ed. México: McGraw Hill; 2016.
23. Carter BC, Bean BP. Incomplete inactivation and rapid recovery of voltage-dependent sodium channels during high-frequency firing in cerebellar Purkinje neurons. *J Neurophysiol*. 2011;105(2):860-71. <http://doi.org/bwkdf9>.
24. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, editors. Fundamental Neuroscience. San Diego: Academic Press; 1999.
25. Squire LR, Bloom FE, Spitzer NC, du Lac S, Ghosh A, Berg D. Fundamental Neuroscience. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2008.
26. Silbernagl S, Despopoulos A. Fisiología. Texto y Atlas. 2nd ed. Madrid: Elsevier; 2001.
27. Berry MJ, Meister M. Refractoriness and Neural Precision. *J Neuroscience*. 1998;18(6):2200-11.
28. Boron WF, Boulpaep EL. Fisiología Médica. 3rd ed. Barcelona: Elsevier; 2017.
29. Rompré PP, Miliaressis E. Behavioral determination of refractory periods of the brainstem substrates of self-stimulation. *Behav Brain Res*. 1987;23(3):205-19. <http://doi.org/c4dn48>.

Testosterona y homicidio: aspectos neuroendocrinos de la agresión

Testosterone and homicide: neuroendocrine aspects of aggression

Paula Fernanda Delgado¹,  Elder Maya-Rosero¹,  Mariana Franco¹,  Nathalia Montoya-Oviedo¹,  Rafael Guatibonza¹,  Ismena Mockus¹, 

¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Ciencias Fisiológicas - División de Lípidos y Diabetes - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Paula Fernanda Delgado. División de Lípidos y Diabetes, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio 471, piso 4. Teléfono: +57 1 3165000, ext.: 15054. Correo electrónico: pfdelgador@unal.edu.co.

Resumen

Introducción. Las tasas de homicidio, suicidio y agresión son mayores en el sexo masculino; la testosterona podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de estos comportamientos.

Objetivo. Realizar una revisión de los aspectos endocrinos y neurobiológicos de la testosterona y su relación con comportamientos agresivos, homicidas y suicidas.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión narrativa con diferentes estrategias de búsqueda en PubMed, SpringerLink, ScienceDirect y SciELO. Se incluyeron artículos de investigación, revisiones y reportes de caso publicados en español y en inglés entre 2002 y 2018.

Resultados. De los 66 estudios incluidos en la revisión, más del 50% asociaron el comportamiento agresivo u homicida con niveles elevados de testosterona, hormona que podría modular la actividad de las vías cerebrales serotonérquicas y dopamínérquicas involucradas en el comportamiento agresivo por medio de receptores androgénicos y estrogénicos. Se encontraron relaciones entre uso de esteroides anabólicos y homicidio, y entre testosterona circulante en mujeres y rasgos de personalidad antisocial. Asimismo, se observaron cambios de concentraciones séricas de testosterona en sujetos con tendencias suicidas.

Conclusión. La información encontrada en la revisión sugiere que sí existe una asociación entre los niveles de testosterona y el desarrollo de comportamientos agresivos, homicidas y suicidas.

Palabras clave: Homicidio; Agresión; Testosterona; Suicidio (DeCS).

Delgado PF, Maya-Rosero E, Franco M, Montoya-Oviedo N, Guatibonza R, Mockus I. Testosterona y homicidio: aspectos neuroendocrinos de la agresión. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):283-94. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73237>.

Abstract

Introduction: Homicide, suicide, and assault rates are higher in males. Testosterone may play an important role in the development of these behaviors.

Objective: To review the endocrine and neurobiological aspects of testosterone and its relationship with aggressive, homicidal and suicidal behaviors.

Materials and methods: A literature review was conducted using different search strategies in the PubMed, SpringerLink, ScienceDirect and SciELO databases. Research articles, reviews and case reports published in Spanish and English between 2002 and 2018 were included.

Results: Out of the 66 studies included in the review, over 50% reported an association between aggressive or homicidal behavior with high levels of testosterone, a hormone that may modulate the activity of serotonergic and dopaminergic brain pathways involved in aggressive behavior via androgen and estrogen receptors. Associations between anabolic steroid use and homicide, and between circulating testosterone in women and antisocial personality traits were found. Changes in serum testosterone concentrations were also observed in individuals with suicidal tendencies.

Conclusion: The information found in this review suggests that there is indeed an association between testosterone levels and the development of aggressive, homicidal and suicidal behaviors.

Keywords: Homicide; Aggression; Testosterone; Suicide (MeSH).

Delgado PF, Maya-Rosero E, Franco M, Montoya-Oviedo N, Guatibonza R, Mockus I. [Testosterone and homicide: neuroendocrine aspects of aggression]. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):283-94. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73237>.

Introducción

El homicidio es el acto intencionado de terminar con la vida de otro individuo en respuesta a diversas circunstancias; en este suele estar involucrada la agresión, una acción que tiene por objetivo hacer daño a otra persona.^{1,2} Dado que la mayoría de asesinatos son efectuados por sujetos de sexo masculino con edades entre los 15 y los 29 años, se abre la discusión respecto a si los andrógenos circulantes desempeñan un papel en el desarrollo de conductas homicidas,³⁻⁵ pues aunque los aspectos psicosociales del homicidio han sido ampliamente estudiados, los factores hormonales no se han explorado lo suficiente.

La testosterona es una hormona asociada al desarrollo de las características sexuales masculinas^{6,7} cuyos niveles circulantes alcanzan un máximo a los 19 años, cuando empiezan a disminuir, y se estabilizan en la cuarta década de la vida, presentándose posteriormente una gran variabilidad entre los sujetos.⁸

Diversos estudios sugieren que la testosterona juega un papel importante en el comportamiento agresivo debido a su interacción con neurotransmisores como la serotonina y la dopamina. La actividad cerebral de regiones como la corteza orbitofrontal, el giro cingulado, la amígdala cerebral y el núcleo accumbens se relaciona con comportamientos agresivos⁹ y puede estar regulada por niveles circulantes de testosterona.¹⁰

El suicidio es un fenómeno global que podría considerarse como una agresión contra sí mismo¹¹ y que constituye la segunda causa de muerte entre personas con edades entre los 15 y los 29 años.¹² La mayor predisposición del sexo masculino a cometer suicidio sugiere que la testosterona y su acción sobre algunas vías cerebrales juega un papel importante.¹³ Sin embargo, el suicidio es reportado habitualmente como consecuencia de un estado depresivo mayor, patología en la que suelen observarse concentraciones bajas de testosterona.¹⁴ En este sentido, los trastornos psiquiátricos, la edad, el contexto sociocultural y los niveles circulantes de testosterona son aspectos que podrían estar relacionados con el desarrollo del comportamiento suicida.^{15,16}

Dado este panorama, el objetivo del presente artículo fue realizar una revisión de los aspectos endocrinos y neurobiológicos de la testosterona y su relación con comportamientos agresivos, homicidas y suicidas. En este sentido, la pregunta de investigación que motivó la revisión fue: ¿la testosterona se relaciona con comportamientos agresivos, homicidas y suicidas en los humanos?

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa en las bases de datos PubMed, SpringerLink, ScienceDirect y SciELO mediante las estrategias de búsqueda consignadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda utilizadas para la selección de los estudios.

Tema	Base de datos	Palabras claves	Número de publicaciones encontradas	Número de publicaciones seleccionadas
Biología de la testosterona y otras hormonas esteroides	PubMed	androgens AND human aggression	791	2 ^{17,18}
		dehydroepiandrosterone AND human aggression	45	1 ¹⁹
		androgens AND human brain	4080	2 ^{20,21}
		serum testosterone levels AND lifespan	14	1 ⁸
		androgen receptors AND human brain	590	1 ²²
		aromatase AND human brain	553	1 ²³
		testosterone AND dihydrotestosterone AND hormones AND behavior	849	1 ²⁴
		sexual differentiation AND testosterone	2393	1 ²⁵
		synaptic plasticity AND memory AND estradiol	133	1 ²⁶
		steroidogenesis AND fetal	794	1 ²⁷
		neurobiological AND dehydroepiandrosterone	34	1 ²⁸
		testosterone AND psychopathic	14	1 ²⁹
		testosterone AND stress responsivity	15	1 ³⁰
		testosterone AND human sexual development	5549	4 ^{7,31-33}
Testosterona y neurobiología del comportamiento agresivo	PubMed	impulsive aggression AND serotonin	69	4 ^{2,9,34,35}
		neural pathways AND impulsivity AND violence	344	2 ^{36,37}
		neurobiology AND aggression AND mental disease	4238	2 ^{38,39}
		aggressive behavior AND serotonin AND dopamine	485	1 ⁴⁰
		COMT AND aggression	73	1 ⁴¹
		testosterone AND trust	486	1 ⁴²
		amygdala AND aggression	900	1 ⁴³
		amygdala AND testosterone	633	3 ^{10,44,45}

Tabla 1. Estrategias de búsqueda utilizadas para la selección de los estudios. (Continuación)

Tema	Base de datos	Palabras claves	Número de publicaciones encontradas	Número de publicaciones seleccionadas
Variaciones de los niveles de testosterona en homicidio y agresión	PubMed	anabolic androgenic steroids AND aggression	1501	3 ⁴⁶⁻⁴⁸
		testosterone AND aggression	1773	6 ⁴⁹⁻⁵⁴
		anabolic androgenic steroids AND violence	139	3 ⁵⁵⁻⁵⁷
		testosterone AND crime	167	6 ⁵⁸⁻⁶³
		testosterone AND aggressive behavior	1838	2 ^{64,65}
		homicide AND rate	1428	1 ³
Testosterona en el comportamiento suicida	PubMed	testosterone AND sexual behavior	795	1 ⁶
		testosterone AND suicide	82	2 ^{13,66}
		testosterone AND depression	1925	1 ¹⁵
		testosterone AND depression AND suicide	26	3 ^{14,16,67}
		testosterone AND suicide AND adolescent	18	1 ⁶⁸
		suicide AND rate AND Asian	154	1 ⁶⁹
		suicide AND rate AND China	387	1 ⁷⁰
	ScienceDirect	testosterone AND psychosocial stress AND hypothalamic pituitary adrenal axis	12	1 ⁷¹
		suicide AND risk AND prevention AND demographic	762	1 ⁷²
	SciELO	comportamiento suicida AND agresión AND psicología	1300	1 ¹¹

COMT: catecol-O-metiltransferasa.

Fuente: Elaboración propia.

La inclusión y exclusión de las referencias se definió por el consenso de grupos conformados por dos coautores y las discrepancias se resolvieron mediante

la consulta a un tercer coautor (Figura 1); en este proceso se tuvieron en cuenta los criterios enumerados a continuación.

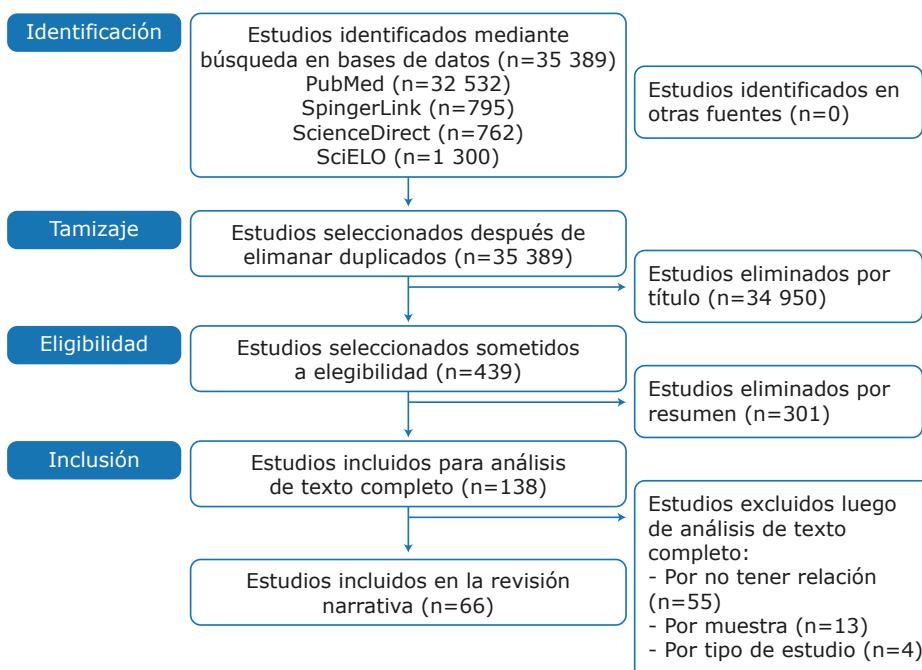


Figura 1. Flujograma de selección de los estudios incluidos.

Fuente: Elaboración propia.

Criterios de inclusión

- Estudios de investigación, revisión y reportes de casos.
- Estudios publicados en inglés o español entre los años 2002 y 2018.
- Estudios acerca de los niveles circulantes de andrógenos en sujetos con conducta agresiva, homicida o suicida.
- Estudios acerca de la neurobiología de la agresividad y su relación con las acciones de las hormonas esteroides en el cerebro.

Criterios de exclusión

- Documentos a los que no se tuviera acceso completo.
- Cartas al editor y artículos de opinión.

- Estudios acerca del efecto del cortisol que no incluyeran los efectos de los andrógenos sobre el comportamiento agresivo.

Resultados

Se incluyeron 66 estudios, de los cuales el 95.8% estaban escritos en inglés, el 59% se habían publicado entre 2014 y 2018 y el 79% correspondían a investigaciones realizadas en humanos (Tabla 2). Más del 50% de las referencias incluidas asociaron el comportamiento agresivo u homicida con niveles elevados de testosterona y 82% fueron publicadas en Norteamérica y Europa. En la Tabla 3 se incluyen los estudios más relevantes para el objetivo del estudio.

Tabla 2. Caracterización de los estudios incluidos.

	Características	Porcentaje	Referencias
Región/lugar de estudio	Norteamérica	48%	6,7,17,19-25,28-32,34-37,41,43,46-50,52,58,59,61,62,64,67,71
	Europa	34%	2,8-10,16,18,26,27,33,38,39,42,44,45,51,53,55-57,60,65,66,72
	Global	7%	5,12,14,15,68
	Australia	4%	54,63,69
	Suramérica	4%	4,11,40
	Asia	3%	13,70
	África	1%	3
Periodo de estudio	2014-2018	59%	2-4,6-9,12,13,16,17,19,20,22,26,29-34,36,42,43,46-48,51-54,60,62-69,71,72
	2009-2013	23%	5,10,15,20,23,25,27,28,35,39,44,45,49,55-57,61
	2002-2008	18%	11,18,21,24,36-38,40,41,50,58,59,70
Tipología del estudio	Artículo de investigación	52%	3,6,8,13,16-18,23,25,29,31,33,35,38,42-45,48,51,52,56,57,59,60,61,63-65,66,67,69,70,71
	Artículo de revisión	48%	2,7,9-11,14,15,19-22,24,26-28,30,32,34,36,37,39-41,46,47,49,50,54,55,58,68,72
	Informe	4%	4,5,12
	Reporte de caso	3%	53,62
Población estudiada	Hombres, mujeres, adolescentes o niños sanos	34%	2,8,17-19,23,24,27,28,31-33,35,42,44-48,51,52,58,64,71
	Seres humanos, primates no humanos o roedores	21%	7,9,10,20-22,25,26,30,36,40,41,49,50,61
	Hombres y mujeres con alteraciones psiquiátricas	16%	4-6,15,16,29,38,39,43,55,67
	Hombres consumidores de esteroides androgénicos anabólicos	9%	53,54,56,57,62,63
	Suicidios	13%	11-14,66,68-70,72
	Pacientes con diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita o síndrome de ovario poliquístico	4%	59,60,65
	Autopsias	3%	3,37

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Principales estudios incluidos.

Tema	Estudios	
Biología de la testosterona y otras hormonas esteroideas	A testosterone-related structural brain phenotype predicts aggressive behavior from childhood to adulthood ¹⁷	<p>Autores Nguyen TV, McCracken JT, Albaugh MD, Botteron KN, Hudziak JJ, Ducharme S.</p> <p>Población Niños, adolescentes y adultos jóvenes de 6 a 22 años.</p> <p>Condición estudiada Efectos de la testosterona en el desarrollo de comportamientos agresivos.</p> <p>Lugar Canadá.</p> <p>Tipología Artículo de investigación: estudio observacional.</p> <p>Hallazgos Las redes anatómicas cortico-límbicas parecen estar involucradas en la relación testosterona-agresión.</p>
	A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years ⁸	<p>Autores Kelsey TW, Li LQ, Mitchell RT, testosterona Whelan A, Anderson RA, Wallace WH.</p> <p>Población Hombres sanos.</p> <p>Condición estudiada Testosterona total a lo largo de la vida.</p> <p>Lugar Reino Unido.</p> <p>Tipología Artículo de investigación: estudio observacional.</p> <p>Hallazgos Los niveles de testosterona total aumentan a partir de los 11 años, alcanzan su pico máximo a los 19 (cuando empiezan a descender) y a los 40 tienden a estabilizarse.</p>
	Testosterone, cortisol, and psychopathic traits in men and women ²⁹	<p>Autores Welker KM, Lozoya E, Campbell JA, Neumann CS, Carré JM.</p> <p>Población Estudiantes universitarios no graduados.</p> <p>Condición estudiada Testosterona, cortisol y rasgos psicópatas.</p> <p>Lugar EE. UU.</p> <p>Tipología Artículo de investigación: estudio observacional.</p> <p>Hallazgos La asociación entre la testosterona y los rasgos psicópatas en los hombres es positiva cuando los niveles de cortisol son altos.</p>
	Catecholamines and aggression: the role of COMT and MAO polymorphisms ⁴¹	<p>Autores Volavka J, Bilder R, Nolan K.</p> <p>Población Roedores y humanos.</p> <p>Condición estudiada Catecolaminas y agresión.</p> <p>Lugar EE. UU.</p> <p>Tipología Artículo de revisión</p> <p>Hallazgos Los genes que regulan la degradación de la serotonina y las catecolaminas se asocian a mayor actividad agresiva. La importancia de este estudio radica en que se propone que los sistemas de neurotransmisores mencionados están modulados por andrógenos.</p>
	Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA ⁴⁰	<p>Autores de Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA.</p> <p>Población Animales y humanos.</p> <p>Condición estudiada Formas excesivas de agresión y su farmacoterapia.</p> <p>Lugar Brasil e Italia.</p> <p>Tipología Artículo de revisión.</p> <p>Hallazgos Las modificaciones en la enzima COMT que condicionan un hiperfuncionamiento de las vías dopamínergicas se relacionan con comportamiento agresivo.</p>
	Endogenous testosterone modulates prefrontal-amamygdala connectivity during social emotional behavior ⁴⁴	<p>Autores Volman I, Toni I, Verhagen L, Roelofs K.</p> <p>Población Hombres sanos.</p> <p>Condición estudiada Capacidad para eludir los rostros enojados (congruencia afectiva) y los rostros sonrientes (incongruencia afectiva).</p> <p>Lugar Países Bajos.</p> <p>Tipología Artículo de investigación: estudio experimental.</p> <p>Hallazgos Los participantes con niveles más bajos de testosterona tienen mayor actividad de la corteza prefrontal ventrolateral y del lóbulo frontal del cerebro en pruebas de incongruencia afectiva. En las mismas pruebas la testosterona endógena modula la conectividad de esta corteza con la amígdala cerebral.</p>
Testosterona y neurobiología del comportamiento agresivo		

Tabla 3. Principales estudios incluidos. (Continuación)

Tema	Estudios	
Variaciones de los niveles de testosterona en homicidio y agresión	Exogenous testosterone rapidly increases aggressive behavior in dominant and impulsive men ⁴⁸	<p>Autores Carré JM, Geniole SN, Ortiz TL, Bird BM, Videto A, Bonin PL.</p> <p>Población Hombres adultos sanos.</p> <p>Condición estudiada Comportamiento agresivo en respuesta a la agresión.</p> <p>Lugar Canadá.</p> <p>Tipología Artículo de investigación: estudio experimental.</p> <p>Hallazgos La administración de testosterona incrementa el comportamiento agresivo en respuesta a la provocación en sujetos dominantes y con poco autocontrol.</p>
	Sex differences in the association between testosterone and violent behaviors ⁵²	<p>Autores Assari S, Caldwell CH, Zimmerman MA.</p> <p>Población Adolescentes y adultos.</p> <p>Condición estudiada Comportamientos violentos y testosterona.</p> <p>Lugar EE. UU.</p> <p>Tipología Artículo de investigación: estudio observacional.</p> <p>Hallazgos La asociación entre niveles altos de testosterona y conductas violentas entre las mujeres es significativa.</p>
		<p>Autores Lundholm L, Käll K, Wallin S, Thiblin I.</p> <p>Población Hombres y mujeres en prisión.</p> <p>Condición estudiada Uso de EAA asociado con crimen violento y uso de drogas ilícitas.</p> <p>Lugar Suecia.</p> <p>Tipología Artículo de investigación: estudio observacional.</p> <p>Hallazgos Los presos que consumen EAA son vinculados frecuentemente con delitos violentos.</p>
		<p>Autores Klötz F, Petersson A, Hoffman O, Thiblin I.</p> <p>Población: Hombres en prisión.</p> <p>Condición estudiada Uso de EAA y comportamiento violento y antisocial.</p> <p>Lugar Suecia.</p> <p>Tipología Artículo de investigación: estudio observacional.</p> <p>Hallazgos El riesgo de violencia es mayor cuando, además de EAA, se consumen sustancias como anfetaminas y alcohol.</p>
		<p>Low testosterone levels may be associated with suicidal behavior in older men while high testosterone levels may be related to suicidal behavior in adolescents and young adults: a hypothesis¹⁴</p>
Testosterona en el comportamiento suicida	Testosterone differs between suicide attempters and community controls in men and women of China ¹³	<p>Autores Sher L.</p> <p>Población Adolescente, adultos jóvenes y adultos mayores.</p> <p>Condición estudiada Niveles de testosterona en comportamiento agresivo y suicida.</p> <p>Lugar Global.</p> <p>Tipología Artículo de revisión.</p> <p>Hallazgos La agresión y el suicidio se asocian con distintos niveles de testosterona dependiendo de la edad del individuo.</p>
		<p>Autores Zhang J, Jia CX, Wang LL.</p> <p>Población Pacientes suicidas entre 16 y 50 años.</p> <p>Condición estudiada Niveles de testosterona.</p> <p>Lugar China.</p> <p>Tipología Artículo de investigación: estudio observacional.</p> <p>Hallazgos Niveles elevados de testosterona, tanto para hombres como para mujeres, ajustados estadísticamente al contexto psicosocial se relacionan con aumento de suicidio.</p>

COMT: catecol-O-metiltransferasa, MAO: monoamino oxidasa, GABA: ácido gamma-aminobutírico, EAA: esteroides androgénicos anabólicos.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Biología de la testosterona y otras hormonas esteroideas

La testosterona es una hormona esteroide sintetizada por las gónadas y la corteza suprarrenal que atraviesa la barrera hematoencefálica, desempeña un papel importante en la diferenciación sexual del sistema nervioso central (SNC)¹⁷ y actúa mediante receptores nucleares y vías no genómicas. Es importante mencionar que las vías de señalización no genómicas producen respuestas intracelulares más rápidas que aquellas que dependen del ingreso de la hormona a la célula.²⁴

En los sujetos con cariotipo 46,XY se ha descrito una elevación de los niveles de testosterona entre el segundo y sexto mes de gestación; además, también se ha reportado que entre el primer y el tercer mes de vida hay un aumento considerable de los niveles de esta hormona.²⁶ Estas elevaciones han sido asociadas con cambios morfológicos y funcionales del cerebro en los que intervienen hormonas y receptores, y que posiblemente están implicados en algunas diferencias de comportamiento entre los dos性es observadas en la edad adulta.⁷

La testosterona se convierte en estradiol por la acción de la aromatasa y en dihidrotestosterona por la 5-alfa reductasa. A su vez, el estradiol se une a los receptores de estrógeno (RE) alfa y beta, mientras que la dihidrotestosterona, que presenta una alta afinidad por el receptor de andrógenos, se puede convertir en 3 beta-diol, que activa el RE beta.²⁶

Las dificultades para comprender la acción de los andrógenos en el SNC se deben a factores como la conversión en otros andrógenos, las diferencias entre humanos y modelos animales, los cambios que se presentan en los diferentes momentos del desarrollo y la variedad de mecanismos de transducción de la señal que ocurren en las células como respuesta a las hormonas sexuales.¹⁹ En este punto es importante anotar que en los humanos no existen diferencias en la expresión génica ni en los niveles de actividad de la aromatasa según el sexo.²³

En la actualidad no hay un consenso sobre si los estrógenos desempeñan un papel importante en la masculinización del cerebro humano, ya que varios estudios han reportado que los hombres con mutaciones inactivantes del gen *CYP19A1*, que codifica para la aromatasa, no manifiestan diferencias en su comportamiento u orientación sexual. De otro lado, los sujetos con cariotipo 46,XY y síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos presentan un comportamiento y un cerebro de características femeninas,^{20,21} de tal manera que la masculinización del cerebro humano, a diferencia de lo que ocurre en roedores, parece estar mediada principalmente por la unión de los andrógenos a sus receptores.

La dehidroepiandrosterona (DHEA) y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), las hormonas esteroideas más abundantes en sangre a lo largo de la vida, aumentan su síntesis durante la adrenarquia.³² Por su parte, la producción de andrógenos suprarrenales es mayor cuando los seres humanos tienen entre 3 y 16 años, permanece estable hasta la tercera década de la vida y luego disminuye.¹⁷ Los efectos de la DHEA en el cerebro parecen depender no solo de la conversión en

testosterona y estradiol, sino también de la interacción con receptores N-metil-D-aspartato del neurotransmisor glutamato tipo A del ácido gama-aminobutírico y sigma-1.²² Las concentraciones de DHEA en tejido cerebral son mayores que en sangre y se considera que provienen tanto de la producción adrenal, como de la síntesis en el SNC.²⁸

La DHEA y la testosterona tienen efectos diferentes en el desarrollo del SNC: mientras la primera se asocia con un aumento en el grosor de la corteza cerebral, la segunda se relaciona con una disminución de este; además, los efectos de la DHEA parecen ser similares en hombres y mujeres, mientras que los de la testosterona son específicos de cada sexo.¹⁹

Los niveles de testosterona total son bajos en la prepubertad, empiezan a aumentar a los 11 años, alcanzan su pico máximo a los 19 (momento en el que empiezan a descender) y a los 40 tienden a estabilizarse, presentándose una gran variabilidad entre los sujetos.⁸ Si bien en las mujeres los niveles circulantes de testosterona después de la pubertad fluctúan según la fase del ciclo menstrual, estos no superan el 10% de las concentraciones observadas en los hombres.³³

En un estudio realizado en ratas macho, Evuarherhe et al.²⁵ establecieron que el aumento de las hormonas esteroideas durante la pubertad determina la sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal a las hormonas sexuales en la edad adulta. De igual forma, en diferentes especies se ha encontrado que la activación del RE beta inhibe la síntesis de la hormona liberadora de corticotropina en el núcleo paraventricular del hipotálamo, mientras que la activación del RE alfa la estimula; así, el efecto final de la testosterona sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal depende de los niveles de enzimas y de los diferentes tipos de RE en un momento dado.³⁰

La agresividad humana se ha relacionado con los niveles de testosterona y cortisol: en adolescentes varones con antecedentes delincuenciales se ha observado una asociación entre agresión (medida con el test de hostilidad Buss-Durkee Hostility Inventory) y concentraciones altas de testosterona en presencia de niveles bajos de cortisol, mientras que en estudiantes voluntarios participantes en una investigación sobre hormonas, rasgos de personalidad y comportamiento social (mediado con la escala Self Report Psychopathy - Short Form) se evidencia que la testosterona y el cortisol son sinérgicos en los hombres para determinar la dominancia y los comportamientos agresivos.^{18,29}

Testosterona y neurobiología del comportamiento agresivo

La actividad cerebral durante el comportamiento agresivo es influenciada principalmente por las vías serotonérígicas y dopamínergicas. Al respecto, Glick³⁴ afirma que la serotonina juega un papel muy importante en el comportamiento socioafectivo de un sujeto, por lo que cuando se altera su producción por diferentes factores puede modificarse la conducta social del individuo. De esta forma, los factores genéticos que favorecen la actividad serotoninérgica tienen un rol importante en la susceptibilidad al comportamiento agresivo.

Dorfman et al.³⁶ describieron un estudio que Hans Brunner realizó en 1993 con una familia holandesa cuyos individuos tenían comportamientos agresivos y violentos, y mediante el cual identificó una variación genética

funcional dada por una mutación en el exón 8 del gen *MAOA* (C936T) que se manifestaba con conductas de pelea, fuertes reacciones frente al fracaso y cortos intervalos de tiempo entre ataques de agresividad. El gen identificado, localizado en el cromosoma X (Xp11.23-11.4), codifica la enzima monoaminoxidasa A (*MAO-A*), que cataliza la desaminación oxidativa de las aminas biogénicas, lo cual disminuye la concentración de estos neurotransmisores en el espacio sináptico y genera un metabolito soluble que se elimina en la orina.³⁶

Por otro lado, estudios recientes han evidenciado una relación entre niveles bajos de serotonina y agresividad: Conner *et al.*,³⁵ en una investigación sobre la metilación del gen *5-HTR1B*, implicado en la codificación del receptor de serotonina 1B, demostraron que la disminución de la actividad del neurotransmisor dada por la metilación del gen predecía un comportamiento agresivo impulsivo. Asimismo, Stadler *et al.*,³⁸ en un estudio sobre la reducción dietaria de triptófano (condición que disminuye la síntesis de serotonina en el SNC), reportaron que reducir súbitamente la ingesta de este aminoácido aumenta el comportamiento agresivo en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las vías serotoninérgicas originadas en el núcleo del rafe magno del tallo cerebral se dirigen hacia la corteza prefrontal e incluyen la región límbica (corteza orbitofrontal y giro cingulado), la amígdala cerebral y el núcleo accumbens, áreas cerebrales que se encargan del comportamiento afectivo, la respuesta emocional y el control de impulsos.⁹ Estudios al respecto han evidenciado disminución en el volumen de la región orbitofrontal y en la amígdala basolateral de ratones con el gen *MAOA* silenciado.³⁷

Otros investigadores que han estudiado las vías serotoninérgicas son Pardini *et al.*,⁴³ quienes encontraron una reducción bilateral en el volumen de la amígdala cerebral, especialmente la izquierda, en individuos agresivos; Rosell & Siever,⁹ quienes establecieron que los cambios morfológicos producto de expresiones faciales de ira y miedo están acompañados de hiperactividad de la amígdala cerebral e hipoactividad del circuito hacia la región límbica de la corteza prefrontal en hombres agresivos, y Meyer-Lindenberg *et al.*,³⁷ quienes, en sujetos portadores del alelo *MAOA-L* (que condiciona menor transcripción enzimática e hiperactividad monoaminérgica), hallaron una reducción en el volumen cortical del giro cingulado, principalmente en la región anterior y en ambas amígdalas cerebrales.

La diversidad de los resultados obtenidos no permite establecer una relación clara entre serotonina y agresividad, pues además existen limitantes dadas por la medición periférica de esta sustancia que no dejan evaluar fielmente su actividad en el SNC. Adicionalmente, en los artículos revisados no hay claridad en cuanto al tipo de agresividad generada por alteraciones en este neurotransmisor, lo que abre la posibilidad de que esta interacción juegue un rol diferente según la agresión desarrollada, sobre todo en individuos con trastornos mentales. Por último, llama la atención que el papel de la serotonina en el comportamiento agresivo puede depender del predominio de hormonas masculinas o femeninas en un individuo según el sexo.²

Se ha establecido que la actividad de las vías dopaminérgicas es mayor en el comportamiento agresivo.

Según Volavka *et al.*,⁴¹ el desarrollo de actitudes agresivas en roedores machos puede estar relacionado con una delección en el gen *MAOA* o en el gen dopaminérgico Catecol-O-Metiltransferasa (*COMT*), así como con polimorfismos en este último (cromosoma 22).

La *COMT* es la enzima responsable del catabolismo de la dopamina, por tanto, cuando sufre una alteración genética funcional incrementa la señalización dopamínérgica. En un estudio al respecto, Soyka³⁹ demostró comportamientos marcadamente violentos en un grupo pequeño de pacientes con esquizofrenia y portadores de un polimorfismo bialélico, el cual consiste en un reemplazo de metionina por valina en el codón 158 del gen *COMT*, que condiciona una actividad enzimática baja. De igual forma, de Almeida *et al.*⁴⁰ determinaron que la farmacoterapia más frecuentemente empleada en humanos con conductas agresivas es la de los antagonistas de la dopamina.

Por otra parte, la testosterona interviene en la modulación del comportamiento social y emocional de los hombres, siendo las amígdalas cerebrales, donde se estimula la desconfianza, y la corteza prefrontal (particularmente la orbitofrontal), donde disminuye la evaluación de la confiabilidad, las regiones del SNC donde esta hormona ejerce mayor actividad en la generación de comportamientos agresivos; la conexión funcional entre estas áreas, que también es importante en el procesamiento de la confianza, es igualmente inhibida por la testosterona. De hecho, se ha visto que su administración en mujeres disminuye la confianza interpersonal, en especial en quienes por lo general confían con facilidad en las otras personas.^{42,44}

En individuos con comportamiento antisocial se ha evidenciado una asociación entre altos niveles de testosterona y baja actividad de las vías serotoninérgicas en la corteza orbitofrontal.⁴⁴ Asimismo, un estudio en hombres sanos evidenció una correlación entre los niveles de testosterona, la activación de la amígdala cerebral y un menor tiempo de reconocimiento de expresiones faciales de temor y de rabia, lo que corrobora la importancia de la testosterona en las respuestas a la amenaza.⁴⁵

Variaciones de los niveles de testosterona en homicidio y agresión

Diferentes estudios han evidenciado cambios en los niveles de testosterona como respuesta a estímulos sociales en diferentes especies, incluyendo los humanos.^{6,46} Asimismo, la testosterona se ha estudiado en el contexto de la competitividad, la agresión, el dominio, la cognición espacial y otros rasgos relacionados con el sexo masculino.⁶⁴ Carre & Olmstead⁴⁷ sugirieron que los cambios agudos de esta hormona son importantes para entender la agresión humana y las diferencias entre sujetos dentro del contexto de la provocación social. De igual forma, Carré *et al.*,⁴⁸ en un estudio de doble ciego controlado con placebo y realizado en 121 hombres sanos, mostraron que la administración de testosterona incrementa el comportamiento agresivo en respuesta a la provocación durante un juego de toma de decisiones; no obstante, este efecto solo se observó en sujetos dominantes y con poco autocontrol.

Es posible que exista relación entre algunos trastornos de las hormonas sexuales y comportamientos criminales, por ejemplo, la teoría evolutiva neuroandrogénica

de Ellis⁵⁸ propone que los andrógenos prenatales y pospuberales se asocian al comportamiento delictivo. De igual forma, Pasterski *et al.*⁵⁹ en un estudio realizado en niños de 3 a 11 años con hiperplasia adrenal congénita (HAC) (38 niñas, 29 niños) y en sus hermanos no afectados (25 niñas, 21 niños), encontraron que las niñas con esta condición son más agresivas que sus hermanas no afectadas, lo que sugiere que las concentraciones de andrógenos presentes en el embarazo desempeñan un papel importante en la organización del SNC durante el desarrollo embrionario e influyen en el comportamiento agresivo y en el riesgo de conductas delictivas posteriores, lo cual coincide con lo establecido por Nguyen *et al.*³¹ No obstante, Darke *et al.*⁶³ realizaron una investigación de cohortes en 483 sujetos de ambos性s con HAC y 12 730 mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) en la que demostraron que la presencia de HAC no predice la criminalidad o un mayor riesgo de delincuencia; en esa misma investigación también llamó la atención que en pacientes con SOP se demostró un mayor riesgo de cualquier acto delictivo y crimen violento, lo que sugiere que en mujeres adultas el hiperandrogenismo aumenta la probabilidad de cometer un delito.⁶³ Los resultados contradictorios respecto a la HAC podrían deberse a diferencias en el tipo, la metodología, el tamaño de la muestra y los grupos etarios de estos estudios.^{31,58,59,63}

Spencer *et al.*⁶⁵ realizaron otro trabajo con sujetos de 4 a 11 años en el que compararon puntuaciones de agresión utilizando el Interests, Activities & Temperament Questionnaire-II (IATQ-II) entre pacientes con diagnóstico de HAC ($n=81$) e individuos sanos ($n=72$); allí se observó que las niñas con HAC obtuvieron un IATQ-II significativamente mayor que los controles, mientras que en los niños no se encontraron diferencias significativas. En la misma publicación, pero con una muestra poblacional diferente, se describió la relación entre los niveles de testosterona del líquido amniótico y el comportamiento agresivo de los hijos, para lo cual se analizaron las muestras que habían sido obtenidas para el diagnóstico de trisomía 21 en 92 gestantes; finalmente no se encontró relación entre las concentraciones de esta hormona y la agresión en niños y niñas de 3 a 5 años. Al contrario, McCarthy & Arnold⁴⁹ encontraron que los niveles de testosterona prenatal en ratones no solo influyen en los comportamientos reproductivos, sino también en la agresión, el tipo de juego juvenil y los niveles de actividad.

Por otra parte, Thornton *et al.*,⁶¹ en una investigación con monos Rhesus, establecen que los andrógenos prenatales tienen efectos permanentes en los circuitos neuronales que se relacionan con diferenciación sexual y conductas sociales, las cuales siempre son influenciadas por la interacción con otros individuos. Asimismo, estudios en animales han demostrado que la manipulación de andrógenos durante el desarrollo intrauterino modifica los eventos de diferenciación, migración y muerte celular en el SNC, por lo que es posible que la exposición prenatal a excesos de testosterona afecte el comportamiento humano mediante un mecanismo similar.^{49,50}

Por lo general, la testosterona se relaciona con comportamientos agresivos en el sexo masculino; no obstante, se ha demostrado una asociación entre los niveles séricos elevados de esta hormona y rasgos de personalidad antisocial en mujeres adultas.^{51,52} De igual forma, varios

estudios indican que el porcentaje de homicidas según la edad predomina en el rango de 15 a 29 años, lo que puede estar relacionado con los altos niveles de testosterona observados en este grupo etario.³⁻⁵

En la literatura se evidencia la asociación entre testosterona y agresividad, que en algunos casos termina en homicidio. Por ejemplo, Sher & Landers⁶² presentan el reporte de caso de un hombre de 42 años con historial de trastorno bipolar de características psicóticas, ideas suicidas no ejecutadas, consumo de sustancias psicoactivas, hipogonadismo diagnosticado por disfunción eréctil y bajos niveles de testosterona en sangre, quien recibió 200mg de testosterona vía intramuscular cada 2 semanas para el tratamiento de estas afecciones. El paciente refirió sentir "subidas extremas" después de la administración de esta hormona, lo cual fue considerado como un efecto secundario (puntuación de 3, según la escala Adverse Drug Reaction Probability), y aproximadamente 10 horas después de recibir la quinta dosis golpeó a su esposa hasta matarla.⁶²

El uso de esteroides androgénicos anabólicos (EAA) también se ha asociado con homicidios. Estas sustancias son derivados sintéticos de la testosterona que se emplean en tratamientos médicos, mediante diferentes patrones de consumo, para modificar la apariencia física.^{53,63} Uno de los principales hallazgos sobre esta problemática es el de un estudio realizado en Suecia con 3 597 reclusos, en donde se encontró que un gran número de los presos acusados de delitos violentos tenían antecedentes de consumo de EAA.⁵⁵ Otras investigaciones que muestran la relación entre el uso de estos esteroides y el comportamiento criminal también indican que el uso concomitante de otras sustancias como las anfetaminas y el alcohol aumenta el riesgo de violencia.^{54,56,57}

Testosterona en el comportamiento suicida

Aunque se ha reportado que la incidencia de suicidio es mayor en los hombres,⁷² es posible que en ambos sexos los niveles elevados de testosterona tengan alguna relación, pues esta hormona se asocia al desarrollo de comportamientos impulsivos y agresivos, causando una respuesta inadecuada a distintos problemas sociales,⁶⁸ lo que, sumado a otros trastornos mentales como depresión y ansiedad, incrementa el riesgo de suicidio.¹³ Stefansson *et al.*⁶⁶ afirman que mayores niveles de testosterona en plasma y líquido cefalorraquídeo son predictores de tentativa de suicidio en hombres; asimismo, Sher¹⁴ indica que en adolescentes y adultos esta hormona parece asociarse con una conducta agresiva: en los jóvenes los niveles altos se relacionan con tendencias suicidas, mientras que en los adultos los niveles bajos se relacionan con depresión y baja cognición, que también pueden predisponer al suicidio.¹⁴ Sin embargo, el estudio de Stephens *et al.*,⁷¹ realizado en EE. UU. con voluntarios de ambos sexos entre los 18 y los 30 años, encontró que la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal al estrés psicosocial era mucho más elevada y rápida en hombres, lo que sugiere una mejor adaptación a situaciones adversas y propone una relación positiva entre testosterona y baja reactividad del eje.

Aunque algunos estudios evidencian una relación entre niveles séricos bajos de testosterona y trastorno depresivo mayor sin otros factores asociados, los

resultados no son concluyentes. No obstante, existe una relación entre bajas concentraciones de esta hormona y la presencia, por un lado, de distimia en hombres mayores de 60 años y, por el otro, de depresión resistente a tratamiento y depresión mayor en hombres con VIH y sida.¹⁵

En un trabajo prospectivo realizado en EE. UU. con mujeres entre los 18 y los 75 años con diagnóstico de trastorno bipolar y al menos un intento de suicidio, se encontró una relación entre los niveles elevados de testosterona y el número de episodios depresivos mayores; sin embargo, no se logró identificar una relación entre esta hormona y el comportamiento agresivo hacia otros sujetos.⁶⁷

En Croacia se realizó un estudio en un grupo de 120 varones de 18 a 40 años con trastorno esquizofrénico. Los participantes se agruparon en no agresivos/suicidas y agresivos; en el primer grupo se encontró una relación negativa entre los niveles séricos de testosterona y los síntomas de aplanamiento afectivo, alogia, avolición, anhedonia y problemas de atención, y una relación positiva con la agresividad, la excitación y la hostilidad, mientras que en el segundo grupo no se logró demostrar una asociación directa entre testosterona y los síntomas mencionados.¹⁶

Si bien los niveles elevados de testosterona se han relacionado con el intento de suicidio, circunstancias demográficas, psiquiátricas y socioculturales son determinantes en esta conducta.¹⁵ En este sentido, en un trabajo longitudinal realizado entre 1974 y 2014 y en el que se comparan poblaciones orientales (Taiwán, Hong Kong, Japón) y occidentales (Australia y Nueva Zelanda), se observa que las tasas de suicidio fueron similares para hombres y mujeres en el territorio oriental, más no en el occidental, en donde eran más altas en el sexo masculino.⁶⁹ Se cree que la estructura familiar, el sistema de apoyo social y la educación de la mujer asiática favorecen actitudes subordinadas y una mayor reacción impulsiva ante los conflictos del hogar, lo que podría explicar la diferencia del número de suicidios femeninos en las dos regiones mencionadas. A su vez, factores como la pérdida del trabajo y los problemas financieros son precipitantes de suicidio más comunes en los hombres orientales que en los occidentales.^{69,70}

Conclusiones

La información encontrada sugiere que sí existe una asociación entre los niveles de testosterona y el desarrollo de comportamientos agresivos, homicidas y suicidas.

En individuos con comportamientos agresivos se evidencia disminución del volumen de la corteza orbitofrontal y la amígdala cerebral; hipoactividad de las proyecciones hacia la región límbica de la corteza prefrontal, y aumento de la actividad del núcleo basolateral de la amígdala. Asimismo, los niveles circulantes de testosterona se relacionan directamente con la activación de las amígdalas cerebrales y de sus interconexiones neuronales en respuesta a estímulos externos, lo que también podría ser determinante en la generación de reacciones agresivas.

La evidencia encontrada indica relación entre niveles elevados de testosterona y agresión en la mujer, pues las investigaciones realizadas en mujeres con HAC y SOP plantean que el aumento de la exposición a los

andrógenos en la vida prenatal o en la vida adulta incrementa el comportamiento agresivo.

Llama la atención el vínculo entre el uso de EAA y comportamientos violentos, por lo que es necesario realizar más estudios al respecto que permitan concluir la conveniencia de un mayor control en la distribución de estas sustancias.

Si bien es innegable la importancia de factores socioculturales en el suicidio, varios trabajos demuestran que existe una relación entre este comportamiento y las variaciones de los niveles de testosterona. De esta forma, entender la asociación entre testosterona y factores como la edad, los trastornos mentales y otras patologías es necesario y, por tanto, una motivación para realizar estudios que permitan comprender mejor el papel de los andrógenos en la neurobiología de la agresión contra sí mismo; los resultados podrían contribuir al desarrollo de estrategias para predecir y prevenir la conducta suicida.

Este trabajo destaca la importancia del papel biológico de la testosterona en la ejecución de comportamientos agresivos, homicidas y suicidas, además la evidencia recolectada confirma la necesidad de ampliar el conocimiento sobre la interacción entre la neurobiología de la agresión y los múltiples factores ambientales y socioculturales que determinan la conducta agresiva del individuo y sus posibles desenlaces, un apremiante campo de intervención en salud pública.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- Allen JJ, Anderson CA. Aggression and violence: definitions and distinctions. In: Sturkey P, editor. The Wiley Handbook of Violence and Aggression. Chichester: Wiley-Blackwell; 2017.
- Runions KC, Morandini HAE, Rao P, Wong JWY, Kolla NJ, Pace G, et al. Serotonin and aggressive behaviour in children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;139(2):117-44. <http://doi.org/c2pr>.
- Banwari M. Twenty-three years (1993-2015) of homicide trends in the Transkei region of South Africa. *Med Sci Law.* 2018;58(1):47-54. <http://doi.org/crgj>.
- De la Hoz-Bohórquez GA. Comportamiento del homicidio. Colombia, Forensis Datos Para La Vida. 2017 [cited 2020 May 21];18(1):100-152. Available from: <https://bit.ly/3bRzhi3>.
- United Nations Office on Drugs and Crime. Global study on homicide 2013 Trends, Contexts, data. Viena: United Nations publication; 2014 [cited 2018 Mar 25]. Available from: <https://bit.ly/1ITWEvh>.
- Goldey KL, van Anders SM. Sexual modulation of testosterone: insights for humans from across species. *Adapt Human Behav Physiol.* 2015;1:93-123. <http://doi.org/crhm>.
- Roselli CE. Neurobiology of gender identity and sexual orientation. *J Neuroendocrinol.* 2017;30(7):e12562. <http://doi.org/crjd>.

8. Kelsey TW, Li LQ, Mitchell RT, Whelan A, Anderson RA, Wallace WH. A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. *PLoS One.* 2014;9(10):e109346. <http://doi.org/f6tbfx>.
9. Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr.* 2015;20(3):254-79. <http://doi.org/czh5>.
10. Yildirim BO, Derksen JJ. A review on the relationship between testosterone and life-course persistent antisocial behavior. *Psychiatry Res.* 2012;200(2):984-1010. <http://doi.org/czqf>.
11. Casullo MM. Ideaciones y comportamientos suicidas en adolescentes: una urgencia social. *Anu investig.* 2005;12:173-82.
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Suicidio. Ginebra: OMS; 2018 [cited 2018 Mar 25]. Available from: <https://bit.ly/2trJUV0>.
13. Zhang J, Jia CX, Wang LL. Testosterone differs between suicide attempters and community controls in men and women of China. *Physiol Behav.* 2015;141:40-5. <http://doi.org/f6263j>.
14. Sher L. Low testosterone levels may be associated with suicidal behavior in older men while high testosterone levels may be related to suicidal behavior in adolescents and young adults: a hypothesis. *Int J Adolesc Med Health.* 2013;25(3):263-8. <http://doi.org/crhs>.
15. Johnson JM, Nachtigall LB, Stern TA. The effect of testosterone levels on mood in men: a review. *Psychosomatics.* 2013;54(6):509-14. <http://doi.org/f5jm54>.
16. Sisek-Šprem M, Križaj A, Jukić V, Milošević M, Petrović Z, Herceg M. Testosterone levels and clinical features of schizophrenia with emphasis on negative symptoms and aggression. *Nord J Psychiatry.* 2014;69(2):102-9. <http://doi.org/crhw>.
17. Nguyen TV, McCracken JT, Albaugh MD, Botteron KN, Hudziak JJ, Ducharme S. A testosterone-related structural brain phenotype predicts aggressive behavior from childhood to adulthood. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;63:109-18. <http://doi.org/f75t48>.
18. Popma A, Vermeiren R, Geluk CA, Rinne T, van den Brink W, Knol DL, et al. Cortisol moderates the relationship between testosterone and aggression in delinquent male adolescents. *Biol Psychiatry.* 2007;61(3):405-11. <http://doi.org/d76jpq>.
19. Nguyen TV. Developmental effects of androgens in the human brain. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(2):e12486. <http://doi.org/gc22tw>.
20. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in male physiology. *Physiol Rev.* 2017;97(3):995-1043. <http://doi.org/gbhfk7>.
21. Zuloaga DG, Puts DA, Jordan CL, Breedlove SM. The role of androgen receptors in the masculinization of brain and behavior: what we've learned from the testicular feminization mutation. *Horm Behav.* 2008;53(5):613-26. <http://doi.org/fkv8g8>.
22. Prough RA, Clark BJ, Klinge CM. Novel mechanisms for DHEA action. *J Mol Endocrinol.* 2016;156(3):R139-55. <http://doi.org/crjh>.
23. Biegton A, Kim SW, Alexoff DL, Jayne M, Carter P, Hubbard B, et al. Unique distribution of aromatase in the human brain: in vivo studies with PET and [N-methyl-11C]vorozole. *Synapse.* 2010;64(11):801-7. <http://doi.org/dqjkps>.
24. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic actions of androgens. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29(2):169-81. <http://doi.org/bhfvnd>.
25. Evarherhe OM, Leggett JD, Waite EJ, Kershaw YM, Atkinson HC, Lightman SL. Organizational role for pubertal androgens on adult hypothalamic-pituitary-adrenal sensitivity to testosterone in the male rat. *J Physiol.* 2009;587(12):2977-85. <http://doi.org/d7tvsg>.
26. Arevalo MA, Azcoitia I, Gonzalez-Burgos I, Garcia-Segura LM. Signaling mechanisms mediating the regulation of synaptic plasticity and memory by estradiol. *Horm Behav.* 2015;74:19-27. <http://doi.org/f7sjcv>.
27. Scott HM, Mason JI, Sharpe RM. Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds. *Endocr Rev.* 2009;30(7):883-925. <http://doi.org/d39927>.
28. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(1):65-91. <http://doi.org/bp6rwf>.
29. Welker KM, Lozoya E, Campbell JA, Neumann CS, Carré JM. Testosterone, cortisol, and psychopathic traits in men and women. *Physiol Behav.* 2014;129:230-6. <http://doi.org/f5394s>.
30. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress.* 2017;20(5):476-94. <http://doi.org/crgw>.
31. Nguyen TV, Lew J, Albaugh MD, Botteron KN, Hudziak JJ, Fonov VS, et al. Sex-specific associations of testosterone with prefrontal-hippocampal development and executive function. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;76:206-17. <http://doi.org/f9qzwp>.
32. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kuryliszyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hopes and hopes. *Drugs.* 2014;74(11):1195-207. <http://doi.org/f6pd4t>.
33. Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E. Sensitive RIA measures testosterone concentrations in prepubertal and pubertal children comparable to tandem mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(4):341-4. <http://doi.org/f3n3cb>.
34. Glick AR. The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults: a literature review. *Int J Adolesc Med Health.* 2015;27(2):143-50. <http://doi.org/crjb>.
35. Conner TS, Jensen KP, Tennen H, Furneaux HM, Kranzler HR, Covault J. Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) predict self-reported anger and hostility among young men. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B(1):67-78. <http://doi.org;brkqcg>.
36. Dorfman HM, Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW. Neurobiological mechanisms for impulsive-aggression: the role of MAOA. In: Miczek K, Meyer-Lindenberg A, editors. *Neuroscience of Aggression. Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol 17. Berlin: Springer; 2013. <http://doi.org/ct4v>.
37. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, R. Hariri A, Pezawas L, Blasi G, et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *PNAS.* 2006;103(16):6269-74. <http://doi.org/ck3rz5>.
38. Stadler C, Zepf FD, Demisch L, Schmitt M, Landgraf M, Poustka F. Influence of rapid tryptophan depletion on laboratory-provoked aggression in children with ADHD. *Neuropsychobiology.* 2007;56(2-3):104-10. <http://doi.org/bpgsnj>.
39. Soysa M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;37(5):913-20. <http://doi.org/fdx3rf>.
40. de Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA. Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol.* 2005;526(1-3):51-64. <http://doi.org/b7s47z>.
41. Volavka J, Bilder R, Nolan K. Catecholamines and aggression: the role of COMT and MAO polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1036:393-8. <http://doi.org/ccbz6z>.
42. Bos PA, Terburg D, van Honk J. Testosterone decreases trust in socially naïve humans. *PNAS.* 2010;107(22):9991-5. <http://doi.org/dwqdw3>.
43. Pardini DA, Raine A, Erickson K, Loeber R. Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biol Psychiatry.* 2014;75(1):73-80. <http://doi.org/f5kq8f>.

44. Volman I, Toni I, Verhagen L, Roelofs K. Endogenous testosterone modulates prefrontal–amygdala connectivity during social emotional behavior. *Cereb Cortex*. 2011;21(10):2282-90. <http://doi.org/b268bh>.
45. Derntl B, Windischberger C, Robinson S, Kryspin-Exner I, Gur RC, Moser E, et al. Amygdala activity to fear and anger in healthy young males is associated with testosterone. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(5):687-93. <http://doi.org/fhc3ch>.
46. Zilioli S, Bird BM. Functional significance of men's testosterone reactivity to social stimuli. *Front Neuroendocrinol*. 2017;47:1-18. <http://doi.org/gb3cr6>.
47. Carre JM, Olmstead NA. Social neuroendocrinology of human aggression: examining the role of competition-induced testosterone dynamics. *Neuroscience*. 2015;286:171-86. <http://doi.org/f8k6d9>.
48. Carré JM, Geniole SN, Ortiz TL, Bird BM, Videto A, Bonin PL. Exogenous testosterone rapidly increases aggressive behavior in dominant and impulsive men. *Biol Psychiatry*. 2017;82(4):249-56. <http://doi.org/gbrr4c>.
49. McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci*. 2011;14(6):677-83. <http://doi.org/chtixnx>.
50. De Vries GJ, Simerly RB. Anatomy, development, and function of sexually dimorphic neural circuits in the mammalian brain. *Horm Brain Behav*. 2002;4:137-91. <http://doi.org/ffb6nq>.
51. Tajima-Pozo K, Bayon C, Diaz-Marsá M, Carrasco JL. Correlation between personality traits and testosterone concentrations in healthy population. *Indian J Psychol Med*. 2015;37(3):317-21. <http://doi.org/crhv>.
52. Assari S, Caldwell CH, Zimmerman MA. Sex differences in the association between testosterone and violent behaviors. *Trauma Mon*. 2014;19(3):e18040. <http://doi.org/dqxg>.
53. Zahnow R, Mcveigh J, Bates G, Hope V, Kean J, Campbell J, et al. Identifying a typology of men who use anabolic androgenic steroids (AAS). *Int J Drug Policy*. 2018;55:105-12. <http://doi.org/crh4>.
54. Dunn M, Bartle J, Mckay FH. Exploring judicial opinion on the relationship between anabolic-androgenic steroid use and violent offending. *Perform Enhanc Heal*. 2016;5(1):31-3. <http://doi.org/crh5>.
55. Lundholm L, Käll K, Wallin S, Thiblin I. Use of anabolic androgenic steroids in substance abusers arrested for crime. *Drug Alcohol Depend*. 2010;111(3):222-6. <http://doi.org/c2q5cp>.
56. Klötz F, Petersson A, Hoffman O, Thiblin I. The significance of anabolic androgenic steroids in a swedish prison population. *Compr Psychiatry*. 2010;51(3):312-8. <http://doi.org/dr6shq>.
57. Skärberg K, Nyberg F, Engström I. Is there an association between the use of anabolic-androgenic steroids and criminality? *Eur Addict Res*. 2010;16(4):213-9. <http://doi.org/cw5f79>.
58. Ellis L. A theory explaining biological correlates of criminality. *Eur J Criminol*. 2005;2(3):287-315. <http://doi.org/dz3pbq>.
59. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, Brook C, Brain C, Hines M. Increased aggression and activity level in 3- to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Horm Behav*. 2007;52(3):368-74. <http://doi.org/d978sh>.
60. Ohlsson-Gotby A, Nordenström A, Falhammar H, Nordenskjöld A, Linden-Hirschberg A, Frisén L, et al. Congenital adrenal hyperplasia, polycystic ovary syndrome and criminal behavior: a swedish population based study. *Psychiatry Res*. 2015;229(3):953-9. <http://doi.org/f3pnsn>.
61. Thornton J, Zehr JL, Loose MD. Effects of prenatal androgens on rhesus monkeys: A model system to explore the organizational hypothesis in primates. *Horm Behav*. 2009;55(5):633-45. <http://doi.org/bfdhbb>.
62. Sher L, Landers S. Bipolar disorder, testosterone administration, and homicide: a case report. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(3):215-6. <http://doi.org/crhz>.
63. Darke S, Torok M, Duflou J. Sudden or unnatural deaths involving anabolic-androgenic steroids. *J Forensic Sci*. 2014;59(4):1025-8. <http://doi.org/crhz>.
64. Crespi BJ. Oxytocin, testosterone, and human social cognition. *Biol Rev*. 2016;91(2):390-408. <http://doi.org/f8hs29>.
65. Spencer D, Pasterski V, Neufeld S, Glover V, Connor TG, Hindmarsh PC, et al. Prenatal androgen exposure and children's aggressive behavior and activity level. *Horm Behav*. 2017;96:156-65. <http://doi.org/gcrtmb>.
66. Stefansson J, Chatzitofis A, Nordström P, Arver S, Åsberg M, Jokinen J. CSF and plasma testosterone in attempted suicide. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:1-6. <http://doi.org/f3t476>.
67. Sher L, Grunebaum MF, Sullivan GM, Burke AK, Cooper TB, Mann JJ, et al. Association of testosterone levels and future suicide attempts in females with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;166:98-102. <http://doi.org/f5836b>.
68. Rice TR, Sher L. Adolescent suicide and testosterone. *Int J Adolesc Med Health*. 2015;29(4). <http://doi.org/crhr>.
69. Snowdon J, Chen YY, Zhong B, Yamauchi T. A longitudinal comparison of age patterns and rates of suicide in Hong Kong, Taiwan and Japan and two western countries. *Asian J Psychiatr*. 2018;31:15-20. <http://doi.org/crht>.
70. Phillips MR, Yang G, Zhang Y, Wang L, Ji H, Zhou M. Risk factors for suicide in China: a national case-control psychological autopsy study. *Lancet*. 2002;360(9347):1728-36. <http://doi.org/fdgqhz>.
71. Stephens MA, Mahon PB, McCaul ME, Wand GS. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress: effects of biological sex and circulating sex hormones. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;66:47-55. <http://doi.org/f8g22c>.
72. Cole-King A, Platt S. Suicide prevention for physicians: identification, intervention and mitigation of risk. *Medicine*. 2017;96(3):131-4. <http://doi.org/crhq>.

Pediculosis capitis y transmisión potencial de enfermedades infecciosas reemergentes en Colombia. Revisión de la literatura

Pediculosis capitis and potential transmission of re-emerging infectious diseases in Colombia. Literature review

David López-Valencia^{1,2}  Ángela Patricia Medina-Ortega^{1,2}  Diego Fernando Hoyos-Samboni^{1,3}  Carolina Salguero² 

Luis Reinel Vásquez-Arteaga¹ 

¹ Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento de Medicina Interna - Centro de Estudios en Microbiología y Parasitología (CEMPA) - Popayán - Colombia.

² Del Laboratorio al Campo - Grupo de Investigación en Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED) - Bogotá D.C. - Colombia.

³ Hospital San Vicente de Paul - Servicio de Urgencias - Mistrató - Colombia.

Correspondencia: David López-Valencia. Centro de Estudios en Microbiología y Parasitología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Carrera 6 No. 13N-50, oficina: Secretaría de Medicina. Teléfono: +57 2 8234118. Popayán. Colombia. Correo electrónico: davlopez@unicauca.edu.co.

Resumen

Introducción. La infestación por piojos de la cabeza en humanos (*Pediculus humanus capitis*) se conoce como pediculosis capitis. Estos parásitos pueden ser vectores de enfermedades infecciosas con potencial reemergente.

Objetivos. Revisar la literatura actual sobre las enfermedades infecciosas transmitidas por piojos de la cabeza y realizar una breve descripción de sus manifestaciones clínicas.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión de la literatura en Medline, ScienceDirect, Google Scholar y SciELO mediante la siguiente estrategia de búsqueda: años de publicación: 1938 a 2019; idioma: inglés y español; términos de búsqueda: "Pediculus", "lice infestations", "bacteria", "emerging communicable diseases", "Rickettsia", "Bartonella", "Borrelia", "Acinetobacter", "Yersinia", and "Colombia", y sus equivalentes en español.

Resultados. De los 110 artículos incluidos, la mayoría correspondió a investigaciones originales (48.2%). A nivel mundial, numerosos estudios han reportado la transmisión de *Rickettsia prowazekii*, *Bartonella quintana*, *Borrelia recurrentis*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* y *Yersinia pestis*, entre otras bacterias, por los piojos de la cabeza y del cuerpo en humanos.

Conclusiones. Aunque las enfermedades infecciosas transmitidas por piojos de la cabeza son raras, guardan potencial reemergente en poblaciones afectadas por migraciones humanas, crisis sociopolíticas, indigencia e inmunosupresión. En Colombia no se han realizado investigaciones sobre la transmisión de estas enfermedades por *Pediculus spp.*, por lo que se sugiere que en estudios futuros se determine la prevalencia y los aspectos epidemiológicos de las enfermedades transmitidas por piojos de la cabeza.

Palabras clave: Pediculus capitis; Infestaciones por piojos; Bacteria; Enfermedades transmisibles emergentes; *Rickettsia*; Colombia (DeCS).

Abstract

Introduction: Head lice (*Pediculus humanus capitis*) infestation in humans is known as pediculosis capitis. These parasites can be vectors of potentially re-emerging infectious diseases.

Objective: To review the current literature on infectious diseases transmitted by head lice and provide a brief description of their clinical manifestations.

Materials and methods: A literature review was conducted in the Medline, ScienceDirect, Google Scholar and SciELO databases using the following search strategy: Publication time: 1938 to 2019; Publication language: English and Spanish; Search terms: "Pediculus", "lice infestations", "bacteria", "emerging communicable diseases", "Rickettsia", "Bartonella", "Borrelia", "Acinetobacter", "Yersinia", and "Colombia", and their Spanish equivalents.

Results: Of the 110 studies included in the review, most of them were original research articles (48.2%). Worldwide, many studies have reported the transmission of *Rickettsia prowazekii*, *Bartonella quintana*, *Borrelia recurrentis*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* and *Yersinia pestis*, among other bacteria, by head and body lice in humans.

Conclusions. Although infectious diseases transmitted by head lice are rare, they have the potential to become re-emerging infectious diseases in population groups affected by human migration processes, socio-political crises, homelessness, and immunosuppression conditions. In Colombia, so far, there are no studies on the transmission of these bacterial diseases by *Pediculus spp.*, so in future studies the prevalence and epidemiological characteristics of human head louse-borne diseases should be determined.

Keywords: Pediculus; Lice Infestations; Bacteria; Communicable Diseases, Emerging; *Rickettsia*; Colombia (MeSH).

López-Valencia D, Medina-Ortega AP, Hoyos-Samboni DF, Salguero C, Vásquez-Arteaga LR. Pediculosis capitis y transmisión potencial de enfermedades infecciosas reemergentes en Colombia. Revisión de la literatura. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):295-304. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.76604>.

Introducción

Los piojos son insectos de hábito hematófago estricto pertenecientes al orden Psocoptera y el suborden Anoplura; aunque existe una variedad de especies de estos insectos, los humanos solo son hospedadores de los conocidos como piojos de la cabeza (*Pediculus humanus capitis*), del cuerpo (*Pediculus humanus corporis*) y de la zona pública (*Pthirus pubis*).^{1,2}

La infestación de piojos de la cabeza en humanos se conoce como pediculosis capititis (PC), y es la ectoparasitosis humana más frecuente a nivel mundial. Afecta a la población infantil en la mayoría de los casos; sin embargo, cualquier sujeto puede padecerla dado que no hay distinción por sexo, raza ni condición socioeconómica. Esta es una afección que produce estigmatización, angustia, aislamiento y ausentismo escolar o laboral en quienes la padecen.³⁻⁵

El número de casos de PC varía con la estacionalidad, pero se calcula que cada año los piojos afectan de 6 a 12 millones de niños a nivel mundial.⁶ En países desarrollados la prevalencia de esta infestación es 61.4%,⁷ mientras que en países en vías de desarrollo puede llegar hasta 80.2%.⁸ En Colombia la epidemiología de PC no ha sido descrita en todas las regiones, sin embargo hay algunos estudios que refieren valores entre 9% y 25%.^{4,9,10}

Los piojos, como otros insectos hematófagos, pican y producen máculas, pápulas, vesículas o pústulas muy pruriginosas por el efecto irritante de su saliva (reacción alérgica e inflamación local). El rascado, por sí mismo, resulta en excoriaciones y microhemorragias que forman costras y facilitan infecciones secundarias exudativas y malolientes con adenopatías regionales.^{11,12} En casos graves y raros de PC puede presentarse fiebre, alopecia, forunculosis, adenopatías regionales y anemia.^{13,14}

Es importante resaltar que en personas con infestaciones graves puede haber migración entre la cabeza y el cuerpo, por lo que en la actualidad existe controversia respecto a la taxonomía de *P. humanus capititis* y *P. humanus corporis*, ya que algunos autores las consideran especies separadas; otros, subespecies (como en el presente artículo), y otros, especies coespecíficas que se diferencian en clados.¹⁵⁻¹⁷ Estas subespecies son morfológica y biológicamente similares, pero tienen ecología diferente: poseen casi el mismo contenido genético, a excepción del gen *PHUM540560* que varía su expresión cuando el insecto cambia de hábitat (en el *P. humanus corporis* se expresa, mientras que en el *P. humanus capititis* se silencia). De igual forma, algunos autores consideran que ambas variedades son ecotipos de la misma especie y con base en estudios mitocondriales (clados A, B, C, D, E, F) los incluyen en el clado A de los *Pediculus humanus*.^{15,17-19}

Los piojos humanos pueden transmitir enfermedades infecciosas a sus hospederos accidentalmente ya que actúan como excelentes vectores. La globalización, las migraciones humanas, las catástrofes ambientales y políticas, así como el aumento en la cantidad de personas en situación de indigencia en las urbes han

llevado a la propagación de estos insectos por todo el mundo, lo que a su vez ha elevado las probabilidades de que resurjan las enfermedades infecciosas transmitidas por esta especie.²⁰⁻²² Esta situación ha sido objeto de estudio en la comunidad científica internacional; sin embargo, en Colombia la mayoría de investigaciones se han enfocado en abordar aspectos epidemiológicos. Por lo anterior, los objetivos de este artículo fueron revisar la literatura actual sobre enfermedades infecciosas transmitidas por piojos de la cabeza y realizar una descripción de sus manifestaciones clínicas, esto con el fin de responder a la pregunta de investigación: ¿qué estudios existen en Colombia sobre piojos de la cabeza y su relación con la transmisión de enfermedades infecciosas?

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos Medline, ScienceDirect, Google Scholar y SciELO mediante la siguiente estrategia de búsqueda: años de publicación: 1938 a 2019; idioma: inglés y español; términos de búsqueda: "Pediculus", "lice infestations", "bacteria", "emerging communicable diseases", "Colombia", "Rickettsia", "Bartonella", "Borrelia", "Acinetobacter" y "Yersinia", y su equivalentes en español; ecuaciones de búsqueda: "Pediculus AND bacteria", "Pediculus AND Rickettsia", "Pediculus AND emerging communicable disease", "Pediculus AND Colombia", "Lice infestation AND emerging communicable disease", "Pediculus AND Rickettsia AND Colombia", "Pediculus AND Bartonella AND Colombia", "Pediculus AND Borrelia AND Colombia", "Pediculus AND Acinetobacter AND Colombia" y "Pediculus AND Yersinia AND Colombia".

Se incluyeron las referencias que abordaban la relación entre PC y transmisión de enfermedades infecciosas con potencial reemergente, pero solo se seleccionaron investigaciones originales, artículos de revisión y reportes y series de caso. Se excluyeron aquellas referencias que no tuvieran acceso abierto, que estuvieran repetidas y que no fueran relevantes para los objetivos del estudio.

Se recolectaron 743 referencias, de las cuales se excluyeron 629 (442 sin texto completo, 115 sin relevancia para objetivos y 72 repetidas), por lo que finalmente se incluyeron 114 (Figura 1). Para la gestión de la información bibliográfica se utilizó el software de libre acceso Mendeley 1.19.2.

Resultados

En total, se seleccionaron 114 documentos (78.2% en inglés y 21.8% en español), de los cuales el 48.2% eran investigaciones originales; el 24.7%, reportes de caso; el 14.9%, artículos de revisión; el 9.6%, informes, y el 2.6% libros.

En la Tabla 1 se presentan los estudios más relevantes en torno al abordaje de la PC. En Colombia no se encontraron publicaciones al respecto.

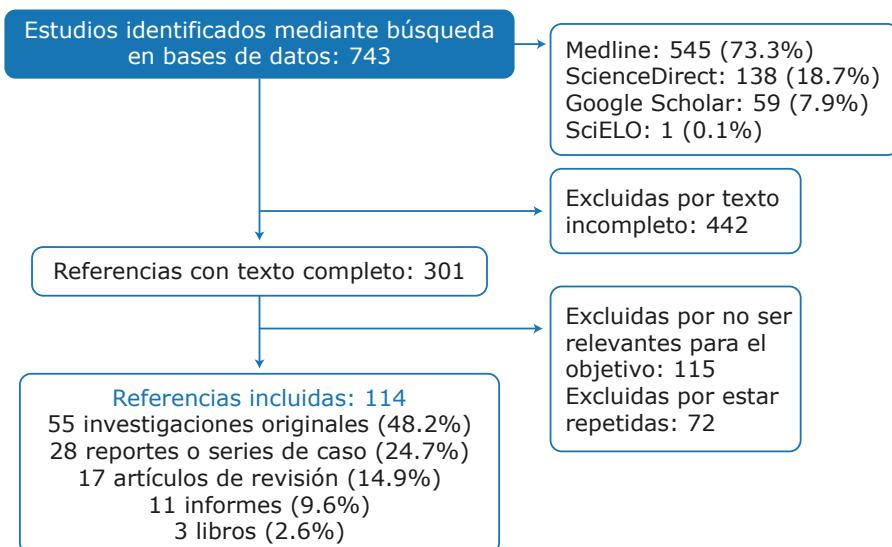


Figura 1. Flujograma de búsqueda bibliográfica.
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1. Estudios más relevantes.

Autores	Título	Año	Población / condición estudiada	Lugar de estudio	Tipo de artículo	Hallazgos más importantes
Bonilla DL, Kabeya H, Henn J, Kramer VL, Kosoy MY ²²	<i>Bartonella quintana</i> in body lice and head lice from homeless persons, San Francisco, California, USA	2009	Personas adultas en situación de indigencia	San Francisco, EE. UU.	Investigación original	El 33.3% de los piojos del cuerpo y el 25% de los de piojos de la cabeza tenían <i>B. quintana</i> .
Alcantara V, Rolain JM, Eduardo AG, Raul MJ, Raoult D ²³	Molecular detection of <i>Bartonella quintana</i> in human body lice from Mexico City	2009	Personas adultas en situación de indigencia.	Ciudad de México, México	Investigación original	Se encontraron 110 personas infestadas y se estudiaron 293 piojos del cuerpo, de los cuales 83 (28.3%) tenían <i>B. quintana</i> .
Ulutasdemir N, Eroglu F, Tanrıverdi M, Dagli EI, Koltas IS ²⁴	The epidemic typhus and trench fever are risk for public health due to increased migration in southeast of Turkey	2018	23 pacientes adultos con piojos de la cabeza	Sureste de Turquía	Investigación original	El 17.4% de los casos presentaba <i>Rickettsia prowazekii</i> y el 13.1%, <i>B. quintana</i> . Los autores refirieron que los piojos de la cabeza pueden actuar como vector de las infecciones encontradas.
Boutellis A, Mediannikov O, Bilcha KD, Ali J, Campelo D, Barker SC, Raoult D ²⁵	<i>Borrelia recurrentis</i> in head lice, Ethiopia	2013	24 pacientes adultos con piojos de la cabeza y/o del cuerpo cuyos extendidos de sangre periférica fueron positivos para <i>B. recurrentis</i> .	Hospital Bahir Dar, Etiopía.	Investigación original	Se encontró ADN de <i>Borrelia spp</i> en el 23% de los piojos de la cabeza y en el 40% de los piojos del cuerpo. No se encontró ADN de <i>R. prowazekii</i> en ningún espécimen.
Veracx A, Rivet R, McCoy KD, Brouqui P, Raoult D ¹⁵	Evidence that head and body lice on homeless persons have the same genotype	2012	5 personas adultas en situación de indigencia.	Marsella, Francia.	Investigación original	No se encontraron diferencias significativas en la diversidad genética de los piojos del cuerpo y de la cabeza, por lo que los autores confirman que son dos ecotipos de la misma especie.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

De acuerdo con los hallazgos, es evidente la carencia de estudios epidemiológicos sobre enfermedades infecciosas transmitidas por PC en Colombia. A continuación, se presenta la información encontrada sobre las enfermedades infecciosas emergentes o reemergentes transmitidas por piojos en otros países y se describen las manifestaciones clínicas correspondientes.

La mayoría de las especies de mamíferos y de aves están infestadas por 1 a 6 especies de piojos.²⁶ Como ya se mencionó, los seres humanos son afectados exclusivamente por dos especies, una de las cuales posee las subespecies *P. humanus capititis* y *P. humanus corporis*, que han sido asociadas como vectores de bacterias causantes de enfermedades infecciosas reemergentes (Tabla 2).

Tabla 2. Bacterias causantes de enfermedades infecciosas reemergentes transmitidas por piojos humanos.

Bacteria	Enfermedad	Vector
<i>Bartonella quintana</i>	Fiebre de las trincheras, angiomatosis bacilar, peliosis bacilar, adenopatía crónica, bacteriemia, endocarditis	<i>Pediculus humanus capititis</i> <i>Pediculus humanus corporis</i>
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Tifus epidémico, enfermedad de Brill-Zinsser	
<i>Borrelia recurrentis</i>	Fiebre recurrente	

Fuente: Elaboración con base en Ulutasdemir *et al.*²⁴ y Robinson *et al.*²⁷

Teniendo en cuenta las bacterias causantes de enfermedades infecciosas reemergentes transmitidas por piojos humanos, la información recolectada se sintetizó en cuatro apartados: bartonelosis, rickettsiosis, borreliosis y otras bacterias.

Bartonelosis

La *B. quintana* es una bacteria que fue aislada por primera vez en la década de 1960 (primero fue clasificada en el género *Rickettsia* y luego, en el *Rochalimaea*); sin embargo, al igual que otros microorganismos, ha tenido un contacto cercano con los humanos desde tiempos remotos, tal como se evidencia en el estudio de Drancourt *et al.*²⁸, donde se reportó haberla identificado en la pulpa dental de un hombre que vivió hace 4 000 años.

Esta bacteria puede causar fiebre de las trincheras, también conocida como fiebre de Wolhynia, enfermedad de His-Werner, fiebre quintana y fiebre de los 5 días,²⁹ una enfermedad que tomó importancia durante la Primera Guerra Mundial cuando fallecieron cerca de 1 millón de soldados, pero que también ha cobrado gran cantidad de vidas durante otros períodos de agitación sociopolítica como la Segunda Guerra Mundial.^{28,30}

Las bacterias del género *Bartonella* son cocobacilos gramnegativos, pleomórficos, curvos, aeróbicos, móviles, intracelulares obligados y con especial tropismo por los glóbulos rojos³¹⁻³³ que pueden observarse con

tinción de Giemsa, pero no con tinción de Gram.²⁹ En la actualidad, muchas especies de *Bartonella spp* tienen distribución a nivel mundial, pero la infección por *Bartonella bacilliformis*, que fue la única especie de este género descrita hasta 1993, es una endemia ancestral de los valles interandinos y áreas de selva alta en Perú cuyos primeros casos se informaron en Manabí (Ecuador) y Nariño (Colombia) en la década de 1930.^{34,35}

Las especies *Bartonella henselae*, *B. bacilliformis* y *B. quintana* son especies patógenas zoonóticas, por lo que en estos casos el ser humano se considera un hospedador accidental (no es reservorio natural). Sin embargo, el tifus epidémico y la fiebre de las trincheras no se consideran zoonosis, ya que los humanos son su reservorio natural y los piojos, los hospederos accidentales.³¹

Numerosos estudios han identificado la *B. quintana* y la *B. henselae* en especímenes de piojos humanos de la cabeza y del cuerpo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por secuenciación de la región espaciadora transcrita interna ribosómica (ITS, por su sigla en inglés).^{21-23,36,37} De esta forma, la *B. quintana* se ha encontrado en rangos de 1.6-33.3% y 28.3-54% en piojos de la cabeza y del cuerpo, respectivamente, en varias investigaciones,^{22-24,36,38-40} mientras que el ADN de la *B. henselae* se encontró en piojos de la cabeza en una sola investigación.⁴¹

Aunque se han reportado casos raros de infección por *B. quintana* en individuos inmunocompetentes, los sujetos inmunocomprometidos suelen ser los más afectados, por lo cual esta bacteria ha cobrado importancia y vigencia en la actualidad dada la epidemia global de VIH/sida, la implementación de terapias inmunosupresoras, la desnutrición y la pobreza que se presentan en el mundo.⁴²⁻⁴⁸ En este sentido, la gravedad de la infección por *Bartonella spp* está estrechamente relacionada con el estado inmune del paciente.

Manifestaciones clínicas

Fiebre de las trincheras: el período de incubación es de 15 a 25 días y la enfermedad puede prolongarse por 4-6 semanas. Se presentan recaídas en el 50% de los casos y, en promedio, a los 5 días de la mejoría de los síntomas.²⁹

Los factores de riesgo para desarrollar fiebre de las trincheras son hacinamiento, situación de indigencia, consumo crónico de alcohol y deficiente aseo personal.⁴⁹⁻⁵¹ La presentación repentina de cefalea, debilidad, malestar general, disnea, vértigo, fiebre, escalofríos, diarrea, constipación, anorexia, náuseas y dolor en piernas, cuello, espalda y abdominal puede indicar el inicio de esta enfermedad. La severidad de los síntomas aumenta gradualmente en los primeros días, el dolor en las piernas es referido a menudo en los huesos (particularmente la tibia) y la cefalea suele ser frontal y retroocular, y cuando es occipital, con frecuencia se acompaña de rigidez de la nuca.^{31,49,52-54} De igual forma, el bazo se vuelve palpable y algunos enfermos crónicos pueden presentar anemia.⁵⁴

Angiomatosis bacilar: la *angiomatosis bacilar* es una proliferación epitelial vascular causada por *B. quintana* y *B. henselae*⁵⁵ que puede comprometer la piel y las mucosas superficiales. Fue descrita por primera vez en pacientes infectados por VIH⁵⁶, y luego se encontró también en trasplantados⁵⁷ e inmunocompetentes.⁵⁸

Las lesiones superficiales, que son de color rojo, violáceo o incoloras, pueden sangrar profusamente al puncionarlas, mientras que las lesiones primarias corresponden a pápulas que aumentan de tamaño hasta formar nódulos, llegando a extenderse a otras regiones corporales.^{31,32,45,54}

En el diagnóstico diferencial de esta enfermedad se debe tener en cuenta la enfermedad de Carrión, el granuloma piógeno, los hemangiomas, los tumores subcutáneos y el sarcoma de Kaposi.⁵⁴

Peliosis bacilar: la peliosis bacilar corresponde a lesiones neovasculares causadas por *B. quintana* y *B. henselae* que se localizan exclusivamente en las vísceras (hígado y bazo) y tienen manifestaciones inespecíficas como malestar general, artromialgias, cefalea, fatiga y fiebre recurrente. Estas lesiones pueden cursar junto con angiomatosis bacilar.^{31,32,54}

Adenopatía crónica: en la mayoría de los casos, la adenopatía crónica corresponde al drenaje linfático de las lesiones cutáneas, pero en pacientes inmunocompetentes con adenopatía crónica afebril cervical y mediastinal también se ha aislado *B. quintana*.^{54,59}

Bacteriemia: la bacteriemia es una manifestación de la infección por *B. quintana* que se presenta tanto en pacientes inmunocomprometidos como en inmunocompetentes.⁵⁴

Endocarditis: la endocarditis es la inflamación del revestimiento interior de las válvulas y cámaras cardíacas; puede ser bacteriana o infecciosa, y en la variedad bacteriana se han aislado las especies *B. quintana*,^{49,60} *B. henselae*⁶¹ y *B. elizabethae*.⁶² En lo que respecta a las bacterias *Bartonella spp*, según Brouqui & Raoult,⁶³ estas fueron identificadas como la causa de endocarditis infecciosa en 3% (n=10) de los casos con hemocultivo negativo, por lo que el 97% (n=289) restante requirió reemplazo valvular⁶³, lo cual puede explicarse por el difícil diagnóstico etiológico de la endocarditis y el lento crecimiento de este género de bacterias.^{64,65} De allí la gran utilidad de la PCR y su correlación estrecha con las manifestaciones clínicas, los antecedentes del paciente y las características epidemiológicas locales.

Rickettsiosis

Las bacterias del género *Rickettsia* han causado grandes epidemias en la historia y desde su descubrimiento han sido bastante estudiadas: a principios de 1900 Howard Ricketts esclareció el rol de vector de la garrapata (Ixodida) *Dermacentor andersoni* en la transmisión de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas,⁶⁶ y en 1913 Stanislav von Prowazek y da Rocha-Lima descubrieron que las rickettsias eran transmitidas a través de las heces de los piojos humanos de pacientes con tifus epidémico y no por la mordida.⁶⁷

La *Rickettsia prowazekii* es una bacteria que puede permanecer viable en las heces de los piojos hasta por 100 días²⁰ y causar un gran impacto; por ejemplo, en el norte de África, en Rusia y en el centro y este de Europa se registraron más de 30 millones de enfermos y 3 millones de muertes a causa del tifus epidémico durante la primera mitad del siglo XX.^{32,68}

Las bacterias del género *Rickettsia* son cocobacilos pequeños (0.7-2 µm de longitud y 0.3-0.5 µm de ancho) que necesitan del medio interno celular para sobrevivir y multiplicarse (intracelulares obligados), y, aunque tienen

una pared similar a la de las bacterias gramnegativas, no pueden observarse con coloración de Gram, por lo que para su identificación se utiliza la tinción de Giemsa.^{69,70}

Las rickettsias son bacterias que pueden infectar artrópodos y células endoteliales humanas, y que se consideran agentes zoonóticos, a excepción de la *R. prowazekii*;³² no obstante, los piojos y pulgas de la ardilla voladora (presente en el este de EE. UU., en Canadá, en México y demás países de América Central) están implicados en la transmisión de esta variedad de *Rickettsia* entre ardillas y de estos roedores a los humanos. Aun así, la búsqueda de un reservorio no humano de *R. prowazekii* no ha sido investigada con ímpetu y la importancia del sistema bacteria-ardilla no se encuentra bien dilucidada.⁷¹⁻⁷³ De esta manera, aunque experimentalmente se ha demostrado que los piojos de la cabeza pueden portar *R. prowazekii*, su rol en la transmisión de la bacteria está por determinarse.^{27,73}

Los piojos contraen *R. prowazekii* tras alimentarse de un humano portador y las bacterias proliferan en las células epiteliales intestinales del animal y son liberadas tras lisarlas. El piojo toma una coloración rojiza a la semana de haberse infectado y muere a las dos semanas sin transmitir la bacteria a su descendencia.^{70,73,74}

Ulutasdemir *et al.*²⁴ encontraron *R. prowazekii* en el 17.4% de los piojos de la cabeza analizados, lo que corrobora la investigación de Robinson *et al.*²⁷, en donde también se afirma que estos insectos son vectores potenciales de este microorganismo.

Aunque la taxonomía de las *Rickettsia spp* continua en desarrollo, las especies han sido organizadas en 2 grupos de acuerdo a la genética y los抗ígenos expresados: 1) el de las fiebres típicas, que incluye *R. prowazekii* (transmitida por las heces de piojos humanos y aerosoles) y *R. typhi* (transmitida por pulgas que causan tifus murino), y 2) el de las fiebres manchadas, que está compuesto por más de 20 especies transmitidas en su mayoría por garrapatas.⁶⁸⁻⁷⁰

Aunque las rickettsias tienen distribución mundial, su mayor concentración se encuentra en África, Asia, Oceanía y América.^{30,68,75,76} En Centroamérica y Suramérica se han encontrado 13 especies de *Rickettsia spp*, la mayoría pertenecientes al grupo de las fiebres manchadas.

En Colombia, los primeros casos de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas se diagnosticaron en Tobia, Cundinamarca, en el año 1934; desde entonces, varios estudios han reportado brotes de rickettsiosis en diferentes departamentos del país, entre los que se incluyen Cundinamarca,⁷⁷ Antioquia,^{78,79} Córdoba,⁸⁰ Caldas⁸¹ y Valle del Cauca.⁸² También se han realizado estudios de seroprevalencia en Sucre,⁸³ Bolívar, Magdalena, Guajira, Santander, Norte de Santander, Guaviare, Putumayo⁸⁴ y Meta.⁸⁵

La presencia de *R. prowazekii*, causante del tifus epidémico, se ha registrado en Perú (país que reporta la mitad de los casos a nivel mundial),^{41,70,86} Ecuador,^{87,88} Chile,⁸⁹ Bolivia,⁷⁰ y Argentina.⁶⁹ En Colombia, Patiño-Camargo⁸¹ confirmó un brote de tifus epidémico en los municipios de Aguadas, Aranzazu, Neira, Pácora y Salamina (departamento de Caldas), localidades extendidas en el margen estrecho del río Cauca. El autor recomendó llevar a cabo estudios epidemiológicos minuciosos en Caldas, Antioquia y Valle del Cauca, y trabajar en el control de los piojos humanos, las pulgas y las garrapatas ante la sospecha de invasión o potencial reemergente de la *R. prowazekii* y otras especies.

Manifestaciones clínicas

Tifus epidémico (exantemático o clásico): el tifus epidémico es una enfermedad que tiene un inicio súbito luego de 10-14 días de incubación de la *R. prowazekii* y se manifiesta con cefalea intensa que no mejora con analgésicos, fiebre alta (39-40°C), tos (40-70% de los casos) e infiltrados pulmonares. A los 6-7 días de inicio de los síntomas, en las axilas aparece un exantema que se disemina al resto del cuerpo sin comprometer la cara, las palmas de las manos ni las plantas de los pies; no obstante, las lesiones cutáneas pueden aparecer algunas veces en el paladar blando y la conjuntiva. También pueden presentarse máculas, pápulas, petequias y púrpura; no hay información sobre presencia de escaras.

Otros síntomas inespecíficos, pero frecuentes, incluyen escalofríos, dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, ictericia y hepatomegalia. De igual forma, pueden presentarse complicaciones como hipotensión, oliguria, vasculitis, gangrena (usualmente simétrica), confusión, mareo, delirio, fotofobia, pérdida de la audición, irritación meníngea, ataxia, convulsiones y estupor.^{32,68,70}

La tasa de mortalidad del tifus epidémico varía entre 10% y 40%, y la muerte sobreviene en aquellos pacientes que no reciben tratamiento oportuno.^{32,90} Esta enfermedad es más frecuente en los meses fríos debido al uso de ropa gruesa y en circunstancias sanitarias inadecuadas y de hacinamiento.⁷⁰ Es importante anotar que, clínicamente, el tifus epidémico que es transmitido por piojos humanos es más grave que el tifus murino, cuya transmisión se da por pulgas.⁹⁰

Enfermedad de Brill-Zinsser: la enfermedad de Brill-Zinsser es una forma leve del tifus epidémico que reaparece (recidiva) en pacientes con enfermedades de base y surge por la reactivación de las rickettsias, las cuales infectan a los piojos que tenga el paciente al momento de la reactivación, lo que a su vez eleva la probabilidad de contagio. Las manifestaciones clínicas son similares a las del tifus epidémico, pero de menor gravedad.^{68,70,91,92}

Borreliosis

La *Borrelia recurrentis* es la única bacteria espiroqueta de su género transmitida por piojos humanos sin necesidad de reservorio animal, es decir, es de tipo epidémica; sin embargo, puede ser de tipo endémico cuando se transmite por las garrapatas del género *Ornithodoros* a través de roedores y otros pequeños mamíferos.^{16,93}

La fiebre recurrente, una enfermedad febril causada por varias especies de *Borrelia*, fue un grave problema de salud pública en el norte de África y el este de Europa durante las guerras mundiales; además, a finales del siglo XX alcanzó una mortalidad del 40% en toda Europa.^{20,94} Los factores de riesgo para esta enfermedad incluyen tener deficientes condiciones de vida, vivir bajo situación de hambruna, ser inmigrante o refugiado proveniente de lugares en crisis sociopolíticas, y haber viajado bajo condiciones de hacinamiento, en especial cuando se ha transitado por áreas endémicas como el noreste africano (Etiopía, Eritrea, Libia, Somalia y Sudán), los Himalayas o los Andes peruanos.^{16,95-100}

La *B. recurrentis* es morfológicamente indiferenciable de otras espiroquetas y presenta gran variabilidad antigénica, lo que limita la utilidad de las pruebas se-

rológicas, incluso en laboratorios especializados; sin embargo, las espiroquetas pueden observarse con tinción de Wright o Giemsa, campo oscuro y gota gruesa.^{16,101} En algunos servicios de salud la confirmación del diagnóstico se realiza por secuenciación de rRNA 16S.^{16,95,97}

Aunque la *B. recurrentis* se ha encontrado principalmente en el excremento de los piojos, también se ha detectado en la hemolinfa, lo que sugiere que la transmisión a los humanos sucede por el aplastamiento del insecto y la posterior inoculación por el rascado.^{16,102} Boutellis et al.²⁵ indicaron que en su estudio el ADN de la *B. recurrentis* estuvo presente en el 23% de piojos de la cabeza y en el 40% de los piojos del cuerpo.

Manifestaciones clínicas

Fiebre recurrente: en esta enfermedad, la *B. recurrentis* se localiza en la sangre durante la etapa febril, se oculta en diversas ubicaciones (hígado, bazo, corazón, pulmones, sistema nervioso central, páncreas, sistema gastrointestinal) durante la etapa afebril y luego regresa al torrente sanguíneo. La fiebre puede superar los 39-40°C durante 3-5 días y se presenta con etapas afebriles de hasta 9 días.^{93,103} Los síntomas y signos descritos son cefalea intensa, vómito, conjuntivitis, fotofobia, artromialgias, tos, adenopatías, ictericia, abscesos esplénicos, distensión abdominal con hepatoesplenomegalia dolorosa, neumonía, bronquitis y otitis media.^{16,93,104} Además, en la piel se presentan petequias, exantemas de corta duración, brote maculopapular, epistaxis, hematuria, hematemesis y púrpura trombocitopénica.^{16,93}

El compromiso meníngeo es una manifestación neurológica de la fiebre recurrente que ocurre en el 41% de los casos, pero también se puede presentar meningitis con rigidez de nuca, hemiplejía, convulsiones, hemorragia cerebral, compromiso de pares craneales y alteraciones neuropsiquiátricas.^{16,93,105}

En la etapa afebril los pacientes experimentan escalofríos, vasoconstricción, taquicardia, taquipnea, diaforesis, miocarditis, arritmias, falla hepática y muerte.^{16,93} Es importante anotar que en embarazadas la fiebre recurrente tiene manifestaciones clínicas más graves y puede causar sepsis neonatal o mortinatos.⁹³

Otras bacterias

Existen investigaciones que intentan demostrar que los piojos humanos también pueden transmitir *Yersinia pestis* (plaga),^{37,106,107} *Acinetobacter spp.*,^{40,108-112} *Serratia marcescens*,^{40,108-110} *Coxiella burnetii* (fiebre Q),¹⁸ *Rickettsia typhi*,¹¹³ *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii* (fiebre manchada Mediterránea),¹¹⁴ *Rickettsia aeschlimannii*, *Anaplasma spp* y *Ehrlichia spp.*,¹⁸ por lo que se sugiere realizar estudios que profundicen en el tema.

Conclusiones

Aunque las enfermedades infecciosas transmitidas por piojos de la cabeza son raras, guardan potencial emergente y reemergente en poblaciones afectadas por migraciones humanas, crisis sociopolíticas, indigencia e inmunosupresión. En Colombia no se han realizado investigaciones sobre la transmisión de estas enfermedades por *Pediculus spp.*, por lo que se sugiere que en estudios futuros se determine la prevalencia y los

aspectos epidemiológicos de las enfermedades transmitidas por piojos de la cabeza en población colombiana, esto teniendo en cuenta que las migraciones humanas desde áreas endémicas pueden transportar piojos infectados y causar brotes.

Es de resaltar que una limitante importante del presente estudio fue que las referencias incluidas fueron de acceso abierto y por tanto un importante número de publicaciones de acceso restringido fueron excluidas.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Li W, Ortiz G, Fournier P-E, Gimenez G, Reed DL, Pittendrigh B, et al. Genotyping of human lice suggests multiple emergences of body lice from local head louse populations. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(3):e641. <http://doi.org/c3nxwz>.
2. Psocodea Species File Online. genus Pediculus Linnaeus, 1758. Illinois Natural History Survey; 2019 [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://bit.ly/2xWjH6E>.
3. López D, Medina AP, Mosquera SL, Vásquez LR. Actualización y perspectiva integrada de la pediculosis. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2017;25(1):38-48.
4. Moncada LI, Ríos SM, Fernández JA, Rivas F, Sáenz ML. Prevalencia y factores asociados a la pediculosis en niños de un jardín infantil de Bogotá. *Biomédica.* 2008;28:245-51. <http://doi.org/c8n5>.
5. de la Cruz AM, de Rojas V. Conocimientos y prácticas sobre la pediculosis en un área de salud. *Rev Cubana Med Trop.* 2000;52(1):44-7.
6. Mnosen KA, Keller LO. A population base approach to pediculosis management. *Publ Heal Nurse.* 2002;19(3):201-8. <http://doi.org/bc3c3w>.
7. Molina-Garza ZJ, Galaviz-Silva L. Pediculus capitis en niños de escuelas de la zona urbana de Nuevo León, México: análisis de factores asociados. *Biomédica.* 2017;37(3):333-40. <http://doi.org/c8n6>.
8. Fragoso-Rocha É, Tomie-Sakamoto F, da Silva MH, Vendramin-Gatti A. Investigação da intensidade de parasitismo, prevalência e ação educativa para controle de pediculose. *Perspectivas Médicas.* 2012;23(2):5-10.
9. Escobar-de Villalobos ML, Ortega MC, Vargas ME, Muñoz V. Tiña pedis y otras entidades dermatológicas en un grupo de niños con retraso mental. *Iatreia.* 1991;4(1):11-3.
10. López-Valencia D, Medina-Ortega A, Vásquez-Arteaga LR. Prevalence and variables associated with pediculosis capitis in kindergarten children from Popayán, Colombia. *Rev Fac Med.* 2017;65(3):425-8. <http://doi.org/c8n7>.
11. Connor CJ, Selby JC, Wanat KA. Severe pediculosis capitus: a case of "crusted lice" with autoeczematization. *Dermatol Online J.* 2016;22(3).
12. Botero D, Restrepo M. Pediculosis (piojos). In: Parasitosis humanas. 5th ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012. p. 596-600.
13. Hall RR, McMichael AJ. Circumscribed alopecia: an unusual manifestation of pediculosis capitis. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(4):513-4. <http://doi.org/fp765s>.
14. Hau V, Muhi-Iddin N. A ghost covered in lice: a case of severe blood loss with long-standing heavy pediculosis capitis infestation. *BMJ Case Rep.* 2014;2014. <http://doi.org/f6xvd3>.
15. Veracx A, Rivet R, McCoy KD, Brouqui P, Raoult D. Evidence that head and body lice on homeless persons have the same genotype. *PLoS One.* 2012;7(9):e45903. <http://doi.org/f38486>.
16. Cutler SJ. Relapsing Fever Borreliae: A Global Review. *Clin Lab Med.* 2015;35(4):847-65. <http://doi.org/f746fp>.
17. Amanzougaghene N, Fenollar F, Davoust B, Djossou F, Ashfaq M, Bitam I, et al. Mitochondrial diversity and phylogeographic analysis of *Pediculus humanus* reveals a new Amazonian clade "F". *Infect Genet Evol.* 2019;70:1-8. <http://doi.org/c8n9>.
18. Amanzougaghene N, Fenollar F, Sangaré AK, Sissoko MS, Doumbo OK, Raoult D, et al. Detection of bacterial pathogens including potential new species in human head lice from Mali. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184621. <http://doi.org/gbxmb>.
19. Drali R, Boutellis A, Raoult D, Rolain JM, Brouqui P. Distinguishing body lice from head lice by multiplex real-time PCR analysis of the Phum_PHUM540560 gene. *PLoS One.* 2013;8(2):e58088. <http://doi.org/f4392g>.
20. Raoult D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):888-911. <http://doi.org/cw9x5m>.
21. Brouqui P, Stein A, Dupont HT, Gallian P, Badiaga S, Rolain JM, et al. Ectoparasitism and vector-borne diseases in 930 homeless people from Marseilles. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):61-8. <http://doi.org-bsn8c4>.
22. Bonilla DL, Kabeya H, Henn J, Kramer VL, Kosoy MY. *Bartonella quintana* in Body Lice and Head Lice from Homeless Persons, San Francisco, California, USA. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(6):912-5. <http://doi.org/bmvt9v>.
23. Alcantara V, Rolain JM, Eduardo AG, Raul MJ, Raoult D. Molecular detection of *Bartonella quintana* in human body lice from Mexico City. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(Suppl 2):93-4. <http://doi.org/df65pv>.
24. Ulutasdemir N, Eroglu F, Tanrıverdi M, Dagli EI, Koltas IS. The epidemic typhus and trench fever are risk for public health due to increased migration in southeast of Turkey. *Acta Trop.* 2018;178:115-8. <http://doi.org/gcxq23>.
25. Boutellis A, Mediannikov O, Bilcha KD, Ali J, Campelo D, Barker SC, et al. *Borrelia recurrentis* in head lice, Ethiopia. *Emerg Infect Dis.* 2013 May;19(5):796-8.
26. Barker SC. Phylogeny and classification, origins, and evolution of host associations of lice. *Int J Parasitol.* 1994;24(8):1285-91. <http://doi.org/b5szfv>.
27. Robinson D, Leo N, Prociv P, Barker SC. Potential role of head lice, *Pediculus humanus capitis*, as vectors of *Rickettsia prowazekii*. *Parasitol Res.* 2003;90(3):209-11. <http://doi.org/dxf6dt>.
28. Drancourt M, Tran-Hung L, Courtin J, Lumley Hd, Raoult D. *Bartonella quintana* in a 4000-Year-Old Human Tooth. *J Infect Dis.* 2005;191(4):607-11. <http://doi.org/bffw4b>.
29. Gluckman SJ. Q fever and trench fever. *Clin Dermatol.* 1996;14(3):283-7. <http://doi.org/dmdbt5>.
30. Raoult D, Ndihokubwayo JB, Tissot-Dupont H, Roux V, Faugere B, Abegbinni R, et al. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet.* 1998;352(9125):353-8. <http://doi.org/b9fzv9>.
31. Minnick MF, Anderson BE. *Bartonella*. In: Tang YW, Sussman M, Liu D, Poxton I, Schwartzman J, editors. *Molecular Medical Microbiology*. 2nd ed. Elsevier; 2015 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://bit.ly/2TPcwoP>.

32. Ryan KJ, Ray G. Rickettsia, Ehrlichia, Anaplasma y Bartonella. In: Sherris. Microbiología de las infecciones humanas. México D.F.: MacGraw-Hill; 2007. p. 214-20.
33. González C, Magaña C, Heras F, Conde-Salazar L. Bartonellosis (Fiebre de la Oroya o Verruga Peruana): ¿Enfermedad ocupacional? Med. Segur. trab. 2007;53(209):35-41.
34. Raoult D. Bartonella infection in humans. Presse Med. 1999;28(8):429-34.
35. Alexander B. A review of bartonellosis in Ecuador and Colombia. Am J Trop Med Hyg. 1995;52(4):354-9. <http://doi.org/c8qk>.
36. Cutler S, Abdissa A, Adamu H, Tolosa T, Gashaw A. Bartonella quintana in Ethiopian lice. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2012;35(1):17-21. <http://doi.org/cn9bcw>.
37. Drali R, Shako JC, Davoust B, Diatta G, Raoult D. A New Clade of African Body and Head Lice Infected by Bartonella quintana and Yersinia pestis-Democratic Republic of the Congo. Am J Trop Med Hyg. 2015;93(5):990-3. <http://doi.org/b4vv>.
38. Sangaré AK, Boutellis A, Drali R, Socolovschi C, Barker SC, Diatta G, et al. Detection of Bartonella quintana in African Body and Head Lice. Am J Trop Med Hyg. 2014;91(2):294-301. <http://doi.org/f6bv8p>.
39. Diatta G, Mediannikov O, Sokhna C, Bassene H, Socolovschi C, Ratmanov P, et al. Prevalence of Bartonella quintana in Patients with Fever and Head Lice from Rural Areas of Sine-Saloum, Senegal. Am J Trop Med Hyg. 2014;91(2):291-3. <http://doi.org/c8qm>.
40. Sunantaraporn S, Sanprasert V, Pengsakul T, Phumee A, Boonserm R, Tawatsin A, et al. Molecular survey of the head louse *Pediculus humanus capitinis* in Thailand and its potential role for transmitting *Acinetobacter* spp. Parasit Vectors. 2015;8(1):127. <http://doi.org/f7ftnz>.
41. Cáceres AG, Padilla-Rojas CP, Arias-Stella J, Huatoco-Crisanto G, Gonzales-Pérez A. La detección de Bartonella spp. y Rickettsia spp. en pulgas, garrapatas y piojos recolectados en las zonas rurales de Perú. Rev Peru Biol. 2013;20(2):165-69.
42. Yamada Y, Ohkusu K, Yanagihara M, Tsuneoka H, Ezaki T, Tsuibo J, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by Bartonella quintana in a patient during immunosuppressive therapies for collagen vascular diseases. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;70(3):395-8. <http://doi.org/c83z36>.
43. Frean J, Arndt S, Spencer D. High rate of Bartonella henselae infection in HIV-positive outpatients in Johannesburg, South Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002;96(5):549-50. <http://doi.org/b6833s>.
44. Koehler JE. Bartonella-associated infections in HIV-infected patients. AIDS Clinical Care. 1995;7(12):97-102.
45. Mosepele M, Mazo D, Cohn J. Bartonella infection in immunocompromised hosts: immunology of vascular infection and vasoproliferation. Clin Dev Immunol. 2012;2012:612809. <http://doi.org/fd8d5k>.
46. Pons I, Sanfeliu I, Nogueras MM, Sala M, Cervantes M, Amenárgui MJ, et al. Seroprevalence of *Bartonella* spp. infection in HIV patients in Catalonia, Spain. BMC Infect Dis. 2008;8:58. <http://doi.org/drr6bq>.
47. Kooli I, Loussaint C, Ben Brahim H, Aouem A, Toumi A, Chakroun M. Méningo-encéphalite à Bartonella quintana chez un sujet immunocompté: une observation rare. Pathol Biol. 2014;62(6):342-4. <http://doi.org/c8qn>.
48. George JG, Bradley JC, Kimbrough RC, Shami MJ. Bartonella quintana associated neuroretinitis. Scand J Infect Dis. 2006;38(2):127-8. <http://doi.org/fqjkt7>.
49. Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P, Vandenesch F, Carta A, Lehnert F, et al. Bartonella (Rochalimaea) quintana endocarditis in three homeless men. N Engl J Med. 1995;332(7):419-23. <http://doi.org/cxsdkv>.
50. Rotily M, Obadia Y, Tissot-Dupont H, Raoult D. Trench fever among homeless people in Marseille, France: a seroprevalence survey. J Epidemiol Community Health. 1997;51(2):205. <http://doi.org/bfr85q>.
51. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, Larson AM, Coyle MB, Brenner DJ, et al. Bartonella (Rochalimaea) quintana Bacteremia in Inner-City Patients with Chronic Alcoholism. N Engl J Med. 1995;332(7):424-8. <http://doi.org/bn67x5>.
52. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. Int J Antimicrob Agents. 2014;44(1):16-25. <http://doi.org/f6cbhn>.
53. Raoult D, Foucault C, Brouqui P. Infections in the homeless. Lancet Infect Dis. 2001;1(2):77-84. <http://doi.org/ddjwpd>.
54. Maurin M, Raoult D. Bartonella (Rochalimaea) quintana infections. Clin Microbiol Rev. 1996;9(3):273-92. <http://doi.org/dr5g>.
55. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, LeBoit PE, Tappero JW. Isolation of Rochalimaea species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. N Engl J Med. 1992;327(23):1625-31. <http://doi.org/fd252w>.
56. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, Pereira M. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. Am J Clin Pathol. 1983;80(5):714-8. <http://doi.org/c8qq>.
57. Kemper CA, Lombard CM, Deresinski SC, Tompkins LS. Visceral bacillary epithelioid angiomyomatosis: possible manifestations of disseminated cat scratch disease in the immunocompromised host: a report of two cases. Am J Med. 1990;89(2):216-22. <http://doi.org/bbrpxn>.
58. Cockerell CJ, Bergstresser PR, Myrie-Williams C, Tierro PM. Bacillary epithelioid angiomyomatosis occurring in an immunocompetent individual. Arch Dermatol. 1990;126(6):787-90. <http://doi.org;brzkz3>.
59. Raoult D, Drancourt M, Carta A, Gastaut JA. Bartonella (Rochalimaea) quintana isolation in patient with chronic adenopathy, lymphopenia, and a cat. Lancet. 1994;343(8903):977. <http://doi.org/dd5c8w>.
60. Spach DH, Callis KP, Paauw DS, Houze YB, Schoenkecht FD, Welch DF, et al. Endocarditis caused by Rochalimaea quintana in a patient infected with human immunodeficiency virus. J Clin Microbiol. 1993;31(3):692-4.
61. Hadfield TL, Warren R, Kass M, Brun E, Levy C. Endocarditis caused by Rochalimaea henselae. Hum Pathol. 1993;24(10):1140-1. <http://doi.org/dcrf4b>.
62. Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, Moss CW, Hollis DG, Weyant RS, et al. Rochalimaea elizabethae sp. nov. isolated from a patient with endocarditis. J Clin Microbiol. 1993;31(4):872-81.
63. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev. 2001;14(1):177-207. <http://doi.org/b7chv2>.
64. Houptikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. Medicine (Baltimore). 2005;84(3):162-73. <http://doi.org/dw7wbw>.
65. Goldstein LH, Saliba WR, Elias M, Zlotnik A, Raz R, Giladi M. Bartonella quintana endocarditis in east Africa. Eur J Intern Med. 2005;16(7):518-9. <http://doi.org/cxcx45>.
66. Gross D, Schafer G. 100th anniversary of the death of Ricketts: Howard Taylor Ricketts (1871-1910). The namesake of the Rickettsiaceae family. Microbes Infect. 2011;13(1):10-3. <http://doi.org/fh5mgh>.
67. Andersson JO, Andersson SG. A century of typhus, lice and Rickettsia. Res Microbiol. 2000;151(2):143-50. <http://doi.org/bxxw4h>.
68. Bechah Y, Capo C, Mege J-L, Raoult D. Epidemic typhus. Lancet Infect Dis. 2008;8(7):417-26. <http://doi.org/fmmf8z>.

69. Miranda J, Mattar S. Rickettsiosis. In: Restrepo M, Botero R, editors. *Infecciones en la práctica médica*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2017. p. 835-47.
70. Morón C. Tifus exantemático: enfermedad reemergente en el Perú. *Rev. perú. med. exp. salud publica.* 1999;16(1-2):51-4.
71. Azad AF, Beard CB. Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(2):179-86. <http://doi.org/fqq3ps>.
72. Schroeder CLC, Narra HP, Sahni A, Khanipov K, Patel J, Fofanova Y, et al. Transcriptional profiling of *Rickettsia prowazekii* coding and non-coding transcripts during in vitro host-pathogen and vector-pathogen interactions. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017;8(6):827-36. <http://doi.org/c8qr>.
73. Gillespie JJ, Ammerman NC, Beier-Sexton M, Sobral BS, Azad AF. Louse- and flea-borne rickettsioses: biological and genomic analyses. *Vet Res.* 2009;40(2):12. <http://doi.org/c6xwcd>.
74. Houhamdi L, Fournier P-E, Fang R, Lepidi H, Raoult D. An experimental model of human body louse infection with *Rickettsia prowazekii*. *J Infect Dis.* 2002;186(11):1639-46. <http://doi.org/dg3zvn>.
75. Derre B, Weinstein P, Musso D, Lau C. Distribution of rickettsioses in Oceania: past patterns and implications for the future. *Acta Trop.* 2015;143:121-33. <http://doi.org/c8qs>.
76. Tarasevich I, Rydkina E, Raoult D. Outbreak of epidemic typhus in Russia. *Lancet.* 1998;352(9134):1151. <http://doi.org/fkfm3c>.
77. Patiño L, Afanador A, Paul J. A spotted fever in Tobia, Colombia. 1937. *Biomédica.* 2006;26:178-93. <http://doi.org/drhd>.
78. Acosta J, Urquijo L, Díaz A, Sepúlveda M, Mantilla G, Heredia D, et al. Brote de rickettsiosis en Necoclí, Antioquia, febrero-marzo de 2006. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2006;11(12):177-92.
79. Pacheco-García OE, Giraldo MR, Martínez-Durán M, Hidalgo M, Galeano A, Echeverri I, et al. Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Alto de Mulatos - Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2008;13(10):145-60.
80. Hidalgo M, Lizárazo DS, Ovalle MV, Castañeda E, Heredia D, Zambrano P, et al. Brote de rickettsiosis en Los Córdobas, departamento de Córdoba, febrero-marzo 2007. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2007;12(24):367-78.
81. Patiño-Camargo L. El tifo exantemático en la hoya del río Cauca. *Rev Fac Med.* 1942;11(1):13-21.
82. Ramírez NE, Galvis-Murillo O, Agudelo AF, Velásquez R, Restrepo-Rendón LF, Castrillón-Valencia NK, et al. Tifus murino en el Cairo-Valle. ¿Brote o condición endémica emergente? *Investigaciones Andina.* 2007;15(9):5-13.
83. Ríos R, Franco S, Mattar S, Urrea M, Tique V. Seroprevalencia de *Leptospira sp.*, *Rickettsia sp.* *Ehrlichia sp.* en trabajadores rurales del departamento de Sucre, Colombia. *Infect.* 2008;12(2):90-5.
84. Suárez R, Hidalgo M, Niño N, González C, Vesga JF, Orejuela L, et al. Captación de nuevos casos, estudio serológico y entomológico. In: *Las rickettsias como agentes etiológicos de entidades febriles no diagnosticadas en Colombia*. Bogotá D.C.: Ediciones Uniandes; 2008. p. 23-42.
85. Miranda JM, Sánchez L, Amaya K, Mátar S. Primera prueba serológica de *Rickettsia spp.* del grupo de la fiebre manchada en el departamento del Meta. *Biomédica.* 2011;31(Supl):105.
86. Calvo-Cajigas A, Chevarría-Pacheco L, García-Uscamayta L, Arizábal-Pisco M, Quispe-Monge M. Tifus exantemático en las provincias de Quispicanchis, Paucartambo y Acomayo del departamento del Cusco, Perú*. *Rev. perú. med. exp. salud publica.* 2003;20(3):145-9.
87. Macchiavello A. El tifo exantemático en el Ecuador. *Rev Fac Med.* 1944;12(12):694-709.
88. León L. Relación Cronológica del Tifus Exantemático en el Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas.* 1951;2(1-2).
89. Laval E. Epidemia de tifus exantemático en Chile (1932-1939). *Rev. Chil. infectol.* 2013;30(3):313-6. <http://doi.org/c8rd>.
90. Fang R, Houhamdi L, Raoult D. Detection of *Rickettsia prowazekii* in body lice and their feces by using monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol.* 2002;40(9):3358-63. <http://doi.org/crph89>.
91. Faucher JF, Socolovschi C, Aubry C, Chirouze C, Hustache-Mathieu L, Raoult D, et al. Brill-Zinsser Disease in Moroccan Man, France, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(1):171-2. <http://doi.org/fxrjmj>.
92. Portnoy J, Mendelson J, Clechner B. Brill-Zinsser disease: report of a case in Canada. *Can Med Assoc J.* 1974;111(2):166.
93. Sotelo-Cruz N, Valencia-Mayoral P. Borrellosis, fiebre recurrente causada por espiroquetas. Informe de un caso. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2012;69(2):121-5.
94. Roux V, Raoult D. Body Lice as Tools for Diagnosis and Surveillance of Reemerging Diseases. *J Clin Microbiol.* 1999;37(3):596-9.
95. Wilting KR, Stienstra Y, Sinha B, Braks M, Cornish D, Grundmann H. Louse-borne relapsing fever (Borrelia recurrentis) in asylum seekers from Eritrea, the Netherlands, July 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(30). <http://doi.org/c8rf>.
96. Warrell DA. Louse-borne relapsing fever (Borrelia recurrentis infection). *Epidemiol Infect.* 2019;147:e106. <http://doi.org/dwzj>.
97. Ciervo A, Mancini F, di Bernardo F, Giannanca A, Vitale G, Dones P, et al. Louseborne Relapsing Fever in Young Migrants, Sicily, Italy, July-September 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(1):152-3. <http://doi.org/drhp>.
98. Hoch M, Wieser A, Löscher T, Margos G, Pürner F, Zühl J, et al. Louse-borne relapsing fever (Borrelia recurrentis) diagnosed in 15 refugees from northeast Africa: Epidemiology and preventive control measures, Bavaria, Germany, July to October 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(42). <http://doi.org/c8rg>.
99. Colomba C, Scarlata F, Di Carlo P, Giannanca A, Fasciana T, Trizzino M, et al. Fourth case of louse-borne relapsing fever in Young Migrant, Sicily, Italy, December 2015. Mini Review Article. *Public Health.* 2016;139:22-6. <http://doi.org/c8rh>.
100. Raoult D, Birtles RJ, Montoya M, Perez E, Tissot-Dupont H, Roux V, et al. Survey of three bacterial louse-associated diseases among rural Andean communities in Peru: prevalence of epidemic typhus, trench fever, and relapsing fever. *Clin Infect Dis.* 1999;29(2):434-6. <http://doi.org/bgnsxq>.
101. Lopez JE, Porcella SF, Schrumpf ME, Raffel SJ, Hammer CH, Zhao M, et al. Identification of conserved antigens for early serodiagnosis of relapsing fever Borrelia. *Microbiology.* 2009;155(Pt 8):2641-51. <http://doi.org/c3tgdn>.
102. Houhamdi L, Raoult D. Excretion of living *Borrelia recurrentis* in feces of infected human body lice. *J Infect Dis.* 2005;191(11):1898-906. <http://doi.org/ftm2cs>.
103. Grosskinsky S, Schott M, Brenner C, Cutler SJ, Simon MM, Wallich R. Human Complement Regulators C4b-Binding Protein and C1 Esterase Inhibitor Interact with a Novel Outer Surface Protein of *Borrelia recurrentis*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(6):e698. <http://doi.org/fn86fr>.
104. von Both U, Alberer M. *Borrelia recurrentis* Infection. *N Engl J Med.* 2016;375(5):e5. <http://doi.org/c8rj>.
105. Zammarchi L, Antonelli A, Bartolini L, Pecile P, Trotta M, Rogasi PG, et al. Louse-Borne Relapsing Fever with Meningeal Involvement in an Immigrant from Somalia to Italy, October 2015. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016;16(5):352-5. <http://doi.org/f8kw8m>.

106. Ayyadurai S, Sebbane F, Raoult D, Drancourt M. Body lice, *Yersinia pestis orientalis*, and black death. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(5):892-3. <http://doi.org/dnw7ff>.
107. Houhamdi L, Lepidi H, Drancourt M, Raoult D. Experimental model to evaluate the human body louse as a vector of plague. *J Infect Dis.* 2006;194(11):1589-96. <http://doi.org/cxnrtq>.
108. La Scola B, Fournier PE, Brouqui P, Raoult D. Detection and culture of *Bartonella quintana*, *Serratia marcescens*, and *Acinetobacter* spp. from decontaminated human body lice. *J Clin Microbiol.* 2001;39(5):1707-9. <http://doi.org/bpzhh5t>.
109. Kempf M, Abdissa A, Diatta G, Trape JF, Angelakis E, Mediannikov O, et al. Detection of *Acinetobacter baumannii* in human head and body lice from Ethiopia and identification of new genotypes. *Int J Infect Dis.* 2012;16(9):e680-3. <http://doi.org/f2f2cp>.
110. Houhamdi L, Raoult D. Experimental infection of human body lice with *Acinetobacter baumannii*. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(4):526-31.
111. Bouvresse S, Socolovshi C, Berdjane Z, Durand R, Izri A, Raoult D, et al. No evidence of *Bartonella quintana* but detection of *Acinetobacter baumannii* in head lice from elementary schoolchildren in Paris. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2011;34(6):475-7. <http://doi.org;brmx3f>.
112. Mana N, Louni M, Parola P, Bitam I. Human head lice and pubic lice reveal the presence of several *Acinetobacter* species in Algiers, Algeria. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2017;53:33-9. <http://doi.org/gbt7pd>.
113. Houhamdi L, Fournier PE, Fang R, Raoult D. An experimental model of human body louse infection with *Rickettsia typhi*. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;990:617-27. <http://doi.org/d7t98w>.
114. Houhamdi L, Raoult D. Experimentally infected human body lice (*pediculus humanus humanus*) as vectors of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii* in a rabbit model. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(4):521-5.



Revista de la Facultad de Medicina

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73366>

Recibido: 06/07/2018. Aceptado: 18/11/2018

Tromboprofilaxis durante el embarazo

Thromboprophylaxis during pregnancy

Gina Sofía Montaño¹, Mónica Paola Quemba², Nubia González-Jiménez³, Mario Santiago-Mesa¹, Juan David Vega^{1,2,3}

¹ Universidad de Boyacá - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina - Tunja - Colombia.

² Universidad de Boyacá - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Enfermería - Tunja - Colombia.

³ Universidad de Boyacá - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Terapia Respiratoria - Tunja - Colombia.

Correspondencia: Gina Sofía Montaño. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá. Carrera 2 este No. 64-169, oficina: 404.

Teléfono: +57 8 7452105, ext.: 4102; celular: +57 3193189745. Tunja. Colombia. Correo electrónico: gsmontano@uniboyaca.edu.co.

Resumen

Introducción. En mujeres, el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es 5 a 6 veces mayor durante el embarazo, riesgo que puede aumentar considerablemente si existen antecedentes personales o familiares de otros estados protrombóticos. La ETV es una de las principales causas de morbimortalidad en esta población, por lo que para evaluar la pertinencia de usar tromboprofilaxis, ya sea farmacológica o no farmacológica, es necesario reconocer oportunamente los factores de riesgo clínico asociados a esta condición.

Objetivo. Describir el uso de pruebas de tamizaje de estados protrombóticos y de la tromboprofilaxis farmacológica y no farmacológica para prevenir la ETV durante la gestación, durante el parto y durante el puerperio.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión de la literatura en Embase, ClinicalKey, ScienceDirect, Access Medicine, Scopus, ProQuest, PubMed y LILACS. Se buscaron estudios sobre trombofilia y tromboprofilaxis en el embarazo publicados entre enero de 2004 y marzo de 2018 en inglés y en español.

Resultados. En la búsqueda inicial se identificaron 126 artículos, de los cuales 52 cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría de estudios correspondió a revisiones narrativas (n=15), revisiones sistemáticas (n=8) y guías de práctica clínica (n=6).

Conclusión. Se recomienda el uso de pruebas de tamizaje de estados protrombóticos durante la gestación, el parto y el puerperio, ya que la identificación oportuna de la ETV permite disminuir las tasas de morbimortalidad en esta población mediante la implementación de medidas tromboprotectrices, sean o no farmacológicas.

Palabras clave: Trombosis venosa; Embarazo; Agentes antitrombóticos (DeCS).

Montaño GS, Quemba MP, González-Jiménez N, Santiago-Mesa N, Vega JD. Tromboprofilaxis durante el embarazo. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):305-315. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73366>.

Abstract

Introduction: The risk of developing venous thromboembolism (VTE) in women is 5 to 6 times higher during pregnancy. In addition, this risk can be significantly higher if the patient has a history or family history of hypercoagulate states. VTE is a leading cause of morbidity and mortality in this population, so in order to assess if it is appropriate to use thromboprophylaxis during pregnancy, whether pharmacological or non-pharmacological, it is necessary to timely recognize the clinical risk factors associated with this condition.

Objective: To describe the use, on the one hand, of screening tests for hypercoagulate states and, on the other, of pharmacological and non-pharmacological thromboprophylaxis to prevent the development of VTE during pregnancy, labor and the puerperium

Materials and methods: A literature review was conducted in the Embase, ClinicalKey, ScienceDirect, Acces Medicine, Scopus, ProQuest, PubMed and LILACS databases. The search included studies on thrombophilia and thromboprophylaxis during pregnancy published in English or Spanish between January 2004 and March 2018.

Results: After completing the initial search, 126 studies were identified, of which 52 met the inclusion criteria. Most studies were narrative reviews (n=15), systematic reviews (n=8) and clinical practice guidelines (n=6).

Conclusion: The use of screening tests for hypercoagulate states during pregnancy, labor and the puerperium is recommended, since the timely identification of VTE will allow the reduction of morbidity and mortality rates in this population through the implementation of thromboprophylactic measures, whether they are pharmacological or non-pharmacological.

Keywords: Venous Thrombosis; Pregnancy; Antithrombotic Agents (MeSH).

Montaño GS, Quemba MP, González-Jiménez N, Santiago-Mesa N, Vega JD. [Thromboprophylaxis during pregnancy]. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):305-315. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73366>.

Introducción

En mujeres, el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es 5 a 6 veces mayor durante el embarazo.¹ De igual forma, es importante anotar que con antecedentes familiares de estados protrombóticos este riesgo se incrementa de 3.7 a 8.5 veces² y que cuando existe antecedente personal de trombofilia (especialmente mutación del factor V de Leiden y deficiencia de proteínas C y S y de antitrombina), se eleva hasta 34 veces.³

La ETV, que incluye el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP), puede desarrollarse durante la totalidad de la gestación y hasta la sexta semana posparto; afecta entre 10 y 17 mujeres por cada 10 000 embarazos, y es una importante causa de morbilidad en esta población.⁴⁻⁶ Por lo anterior, es necesario realizar una adecuada clasificación de riesgo a todas las pacientes y controlar los factores de riesgo para desarrollar ETV.⁷

Dado el impacto de esta enfermedad, el objetivo del presente estudio fue describir el uso de pruebas de tamizaje de estados protrombóticos y de la tromboprofilaxis farmacológica y no farmacológica para prevenir la ETV durante la gestación, el parto y el puerperio. Con esta revisión se propuso responder a la siguiente pregunta de investigación ¿Qué se recomienda en cuanto al uso de pruebas de tamizaje de estados protrombóticos y la

aplicación de tromboprofilaxis para prevenir la ETV en la gestación, el parto y el puerperio?

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos Embase, ClinicalKey, ScienceDirect, Access Medicine, Scopus, ProQuest, PubMed y LILACS mediante la siguiente estrategia de búsqueda: periodo de publicación: enero de 2004 a marzo de 2018; idiomas: inglés y español; tipos de estudio: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, revisiones narrativas y de tema, capítulos de libro, boletines y consensos clínicos, reportes o series de caso y estudios transversales, de cohorte, experimentales o de casos y controles, cuya población de estudio fueran mujeres gestantes adultas; términos y ecuaciones de búsqueda: "Thromboprophylaxis AND pregnancy OR Thrombophilia AND pregnancy OR Inferior cava filter in pregnancy OR Anticoagulants in pregnancy" y sus equivalentes en español.

La búsqueda se realizó entre el 1 y el 30 de marzo de 2018 y se excluyeron aquellas referencias que no estuvieran disponibles en texto completo y que no tuvieran relevancia para los objetivos del estudio. Se recolectaron 126 publicaciones, de las cuales se excluyeron 74, por lo que finalmente se seleccionaron 52 para la investigación (Figura 1).

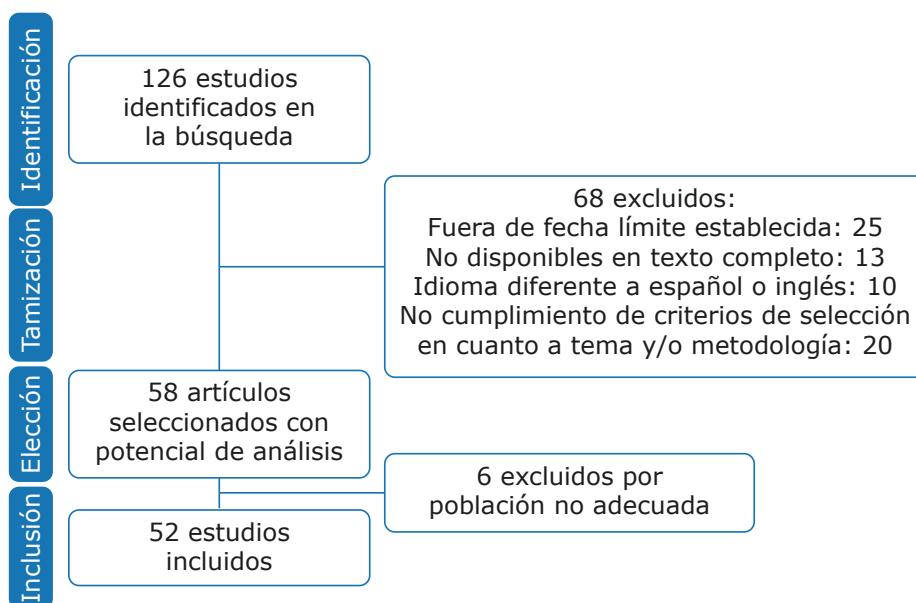


Figura 1. Flujograma de la metodología de selección de artículos.
Fuente: Elaboración propia.

Resultados

En total, se incluyeron 52 documentos que correspondieron a revisiones narrativas ($n=15$), revisiones sistemáticas ($n=8$), guías de práctica clínica ($n=6$) —de las cuales 1 es colombiana—, boletines y consensos clínicos ($n=5$), reportes de caso ($n=1$), capítulos de libro ($n=3$) y estudios transversales ($n=4$), de casos y controles ($n=4$),

de cohorte ($n=4$) y experimentales ($n=2$). Solo 1 publicación fue de origen colombiano, las demás fueron inglesas, norteamericanas y asiáticas. Los documentos abarcaban desde recopilación teórica etiológica de la ETV, hasta recomendaciones de manejo terapéutico y profiláctico, aspectos que se exhiben en detalle en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción de las publicaciones incluidas.

Autores	Año	País	Tipo de estudio	Aporte del artículo	Población estudiada/tipo de estudios incluidos
Melis <i>et al.</i> ¹	2004	Países Bajos	Casos y controles	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	393 mujeres gestantes con sospecha de TVP
Arab <i>et al.</i> ²	2017	Arabia Saudí	Revisión narrativa	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	Estudios observacionales y guías de práctica clínica internacionales relacionados con ETV durante el embarazo
Robertson <i>et al.</i> ³	2006	Inglaterra	Revisión sistemática	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	Estudios observacionales relacionados con ETV en gestantes y hasta 6 semanas luego del parto
Croles <i>et al.</i> ⁴	2017	Países Bajos	Revisión sistemática y metaanálisis	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	Estudios observacionales relacionados con ETV durante el embarazo
Wik <i>et al.</i> ⁵	2012	Noruega	Casos y controles	Caracterización epidemiológica de la ETV durante el embarazo	313 mujeres a quienes se les detectó TVP relacionada con el embarazo entre 1990 y 2003
Bezemer <i>et al.</i> ⁶	2009	EE. UU.	Casos y controles	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	1 605 pacientes con un primer evento de TVP
James <i>et al.</i> ⁸	2006	EE. UU.	Transversal	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	9 058 162 mujeres embarazadas y 73 834 mujeres en posparto admitidas a la institución de estudio entre los años 2000 y 2001
Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología <i>et al.</i> ⁹	2017	Colombia	Guía de práctica clínica	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	Mujeres en gestación, parto o puerperio
Hellgren & Mistafa ¹⁰	2019	Suecia	Revisión sistemática	Estimación de la eficacia de la dalteparina en el manejo de ETV.	Estudios observacionales y experimentales publicados entre 1985 y 2017 sobre la eficacia de la HBPM en la prevención de ETV en gestantes
Davis & Branch ¹¹	2010	EE. UU.	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de ETV durante el embarazo	Artículos publicados entre 1990 y 2010 sobre la prevención de la ETV en gestantes
D'Alton <i>et al.</i> ¹²	2016	EE. UU.	Consenso clínico	Recomendaciones sobre el manejo de ETV durante el embarazo	Consenso para prevenir la ETV desarrollado por un grupo de trabajo multidisciplinario y publicado por la Asociación Nacional para la Seguridad Materna
Sultan <i>et al.</i> ¹³	2012	Inglaterra	Cohorte	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	972 683 mujeres antes, durante y después del parto reclutadas entre los años 1987 y 2004
Devis & Knuttinen ¹⁴	2017	EE. UU.	Revisión narrativa	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Pettker & Lockwood ¹⁵	2007	EE. UU.	Capítulo de libro	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Rousseau <i>et al.</i> ¹⁶	2009	Francia	Casos y controles	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	100 mujeres: 35 no gestantes, 30 gestantes sanas y 35 con pre-eclampsia
Franchini ¹⁷	2006	Italia	Revisión narrativa	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes

Tabla 1. Descripción de las publicaciones incluidas. (continuación)

Autores	Año	País	Tipo de estudio	Apporte del artículo	Población estudiada/tipo de estudios incluidos
Pettker & Lockwood ¹⁸	2018	EE. UU.	Capítulo de libro	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Rosenkranz et al. ¹⁹	2008	Austria	Transversal	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	150 mujeres gestantes entre los 18 y los 38 años de edad
Sedano-Balbás et al. ²⁰	2011	Irlanda	Cohorte	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	907 mujeres gestantes
Marik & Plante ²¹	2008	EE. UU.	Revisión narrativa	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Baglin et al. ²²	2010	Inglaterra	Guía de práctica clínica	Recomendaciones sobre el tamizaje de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Connors ²³	2017	EE. UU.	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el tamizaje de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
American College of Obstetricians and Gynecologists ²⁴	2018	EE. UU.	Boletín práctico	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Boletín desarrollado por el grupo de trabajo de la American College of Obstetricians and Gynecologists
Lussana et al. ²⁵	2009	Italia	Guía de práctica clínica	Recomendaciones sobre el tamizaje de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Dalen ²⁶	2008	EE. UU.	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el tamizaje de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Bain et al. ²⁷	2014	EE. UU.	Revisión sistemática	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Ensayos clínicos disponibles en el registro Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials
Roeters van Lennep et al. ²⁸	2011	Países Bajos	Estudio de cohorte	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	34 mujeres (44 embarazos) con riesgo intermedio de ETV que recibieron HBPM de dosis baja por 6 semanas después del parto y 57 mujeres (82 embarazos) con riesgo alto de ETV que recibieron HBPM de dosis baja durante el embarazo y por 6 semanas después del parto
Bleker et al. ²⁹	2016	Países Bajos, Austria, Alemania, Francia e Irlanda	Ensayo clínico controlado multicéntrico y abierto	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Mujeres gestantes con 13 o menos semanas de embarazo y con antecedente de evento trombótico e indicación de tromboprofilaxis
de Jong et al. ³⁰	2015	Países Bajos	Ensayo clínico controlado randomizado	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Mujeres gestantes con trombofilia heredada y antecedente de más de 2 muertes fetales o abortos
Schünemann et al. ³¹	2013	EE. UU.	Capítulo de libro	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Schoenbeck et al. ³²	2011	Inglaterra	Transversal	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	47 mujeres gestantes tratadas con dalteparina antes de la aplicación de un sistema de estratificación y 58 mujeres posterior a su uso
Bates et al. ³³	2012	Inglaterra, Canadá, Noruega, y Países Bajos	Guía de práctica clínica	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes

Tabla 1. Descripción de las publicaciones incluidas. (continuación)

Autores	Año	País	Tipo de estudio	Aporte del artículo	Población estudiada/tipo de estudios incluidos
American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians ³⁴	2012	EE. UU.	Boletín práctico	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Greer ³⁵	2016	Inglaterra	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Middeldorp ³⁶	2015	Países Bajos	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Ánálisis descriptivo de dos ensayos clínicos: estudio Highlow y estudio ALIFE2
Sirico <i>et al.</i> ³⁷	2018	Italia y EE. UU.	Revisión sistemática y metaanálisis	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Se realizó el metaanálisis de 8 estudios (22 162 mujeres) que evaluaban el riesgo del uso de la HBPM en la prevención de la ETV
James ³⁸	2011	EE. UU.	Boletín práctico	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Knol <i>et al.</i> ³⁹	2012	Países Bajos	Estudio de cohorte	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	352 mujeres embarazadas que no recibieron terapia de anticoagulación y 88 mujeres embarazadas que recibieron tratamiento con HBPM. El seguimiento se hizo entre 1999 y 2009
Arepally ⁴⁰	2017	EE. UU.	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Kolettis & Craigo ⁴¹	2018	EE. UU.	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Bates <i>et al.</i> ⁴²	2016	Canadá, Países Bajos e Inglaterra	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Chan <i>et al.</i> ⁴³	2014	Canadá	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Toyoda ⁴⁴	2013	Japón	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Narouze <i>et al.</i> ⁴⁵	2015	EE. UU.	Guía de práctica clínica	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Kaufman <i>et al.</i> ⁴⁶	2006	EE. UU.	Consenso clínico	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Harris <i>et al.</i> ⁴⁷	2016	Inglaterra	Revisión sistemática	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Deyoung & Minocha ⁴⁸	2016	EE. UU.	Guía de práctica clínica	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Valadares <i>et al.</i> ⁴⁹	2013	Portugal	Reporte de caso	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Mujer gestante multípara de 27 años
Sendon <i>et al.</i> ⁵⁰	2008	Inglaterra	Revisión sistemática	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes

Tabla 1. Descripción de las publicaciones incluidas. (continuación)

Autores	Año	País	Tipo de estudio	Aporte del artículo	Población estudiada/tipo de estudios incluidos
Gupta <i>et al.</i> ⁵¹	2008	Inglaterra	Corte transversal	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	6 mujeres (12 embarazos) con filtros de vena cava inferior identificadas entre 1996 y 2007 en las bases de datos obstétricas y radiológicas del Hull Royal Infirmary y el Hull Maternity Hospital
Bakhtiani & Stimpfl ⁵²	2012	India	Revisión narrativa	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Duffett & Carrier ⁵³	2017	Canadá	Revisión narrativa	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

La gestación es un estado fisiológico protrombótico en el que la ETV tiene una prevalencia estimada de 0.61 a 1.72 casos por cada 1 000 nacimientos,⁸ lo que la convierte en una de las principales causas de mortalidad materna, tanto en países del primer mundo, como en vía de desarrollo.^{8,9} De acuerdo con la etapa del embarazo, la ETV presenta tasas de incidencia de 5.4, 7.2 y 4.3 casos por cada 10 000 embarazos en el anteparto, el periparto y el posparto, respectivamente. En cuanto a la TVP y TEP se ha reportado una incidencia en el primer y tercer trimestre de 12.1 y 5.4, respectivamente.^{10,11} Asimismo, D'Alton *et al.*¹² evidencian mayor frecuencia diagnóstica de TVP en el miembro inferior izquierdo,¹² debido, posiblemente, a la compresión que ejerce el útero grávido sobre la vena iliaca común izquierda.⁹ Si bien el desarrollo de TEP y TVP en cifras individuales no supera prevalencias del 20% para esta población, son condiciones que pueden impactar desfavorablemente al binomio madre-hijo.

Fisiopatología

Como lo indican la Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología *et al.*,⁹ en el desarrollo de un trombo pueden verse involucrados diferentes elementos, tales como los enumerados por la triada de Virchow: estasis venosa, trauma vascular e hipercoagulabilidad.

En ese sentido, la triada de Virchow puede evidenciarse en las mujeres embarazadas a través de la disminución gradual de la velocidad de flujo venoso (estasis venosa), la distensión venosa que lleva a daño endotelial (trauma vascular) y los cambios protrombóticos (hipercoagulabilidad).¹¹ Estos factores están presentes durante toda la gestación y se extienden hasta aproximadamente el día 42 posparto, cuando la velocidad de flujo y el diámetro venoso retornan a las condiciones pregestacionales.^{13,14}

De igual forma, es preciso indicar que factores característicos del embarazo como el incremento de los niveles de estrógeno plasmático, la producción local de prostaciclina y óxido nítrico,¹⁵ los estados patoló-

gicos como trastornos hipertensivos del embarazo, las complicaciones posparto como infección, los requerimientos transfusionales y las vías asistidas de nacimiento (cesárea) incrementan la capacitancia vascular durante este periodo y contribuyen al daño endotelial.¹⁶ Aunado a lo anterior, es prudente recordar que la gestación normal se acompaña de cambios en el sistema hemostático que resultan en estado protrombótico. De esta forma, cuando se tiene ETV, el nivel sérico de la mayoría de los factores de coagulación (V, VII, VIII, IX, XII y von Willebrand) aumenta, lo que se evidencia en la duplicación de los niveles de fibrinógeno.^{17,18} Asimismo, existe una disminución de los niveles normales de la proteína S (anticoagulante), lo cual sucede a medida que aumenta la edad gestacional y llega hasta alcanzar un nivel estable en el tercer trimestre; esta disminución puede acompañarse de resistencia relativa a la proteína C activada en 40-55% de los casos.¹⁹

De igual forma, se ha descrito una disminución de la fibrinólisis debido a la reducción de los niveles del activador tisular del plasminógeno y de posibles modificaciones genéticas, tales como la mutación del factor V de Leyden, el síndrome antifosfolípidos, el déficit de antitrombina, la mutación G20210A del gen de la protrombina, entre otros, que facilitan la formación y estabilización de la fibrina.²⁰

De esta manera, es evidente que el antecedente genético de trombofilia juega un papel fundamental en el desarrollo de ETV durante el embarazo, en especial cuando se identifica mutación homocigota en algunos de los genes que codifican proteínas de interés (Tabla 3). Según Marik & Plane²¹, la presencia de este antecedente en la población gestante caucásica tiene una prevalencia del 10%.

Factores de riesgo clínicos

Existen algunas condiciones que contribuyen al desarrollo de estados protrombóticos (Tabla 2) y que, según Robertson *et al.*,³ pueden clasificarse de acuerdo a su odds ratio.

Tabla 2. Condiciones clínicas de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo.

Condición	Odds ratio (intervalo de confianza 95%)
IMC>25 e imposibilidad para moverse antes del parto	62.3 (11.5-337.6)
Trombofilia heredada	51.8 (38.7-69.2)
Historial de enfermedad tromboembólica venosa	24.8 (17.1-36)
Infección en parto vaginal	20.2 (6.4-63.5)
Síndrome antifosfolipídico (trombofilia adquirida)	15.8 (10.9-22.8)
Hemorragia con indicación de cirugía	12 (3.9-36.9)
Lupus eritematoso sistémico (trombofilia adquirida)	8.7 (5.8-13)
Anemia de células falciformes	6.7 (4.4-10.1)
Infección en parto asistido	6.2 (2.4-16.2)
Hemorragia sin requerimiento de cirugía	4.1 (2.3-7.3)
Cesárea no programa (urgencias)	2.7 (1.8-4.1)
IMC>25	1.8 (1.3-2.4)
Cesárea programada	1.3 (0.7-2.2)

IMC: índice de masa corporal.

Fuente: Elaboración con base en Davis.¹¹**Tabla 3.** Estimado de riesgo de trombofilias en el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo.

Trombofilia	Odds ratio (intervalo de confianza 95%)
Homocigoto para la mutación del factor V de Leyden	34.3 (9.86-120.05)
Homocigoto para la mutación G20210A del gen de la protrombina	26.36 (1.24-559.29)
Heterocigoto para la mutación del factor V de Leyden	8.32 (5.44-12.70)
Heterocigoto para la mutación G20210A del gen de la protrombina	6.80 (2.46-18.77)
Deficiencia de proteína C	4.76 (2.15-10.57)
Deficiencia de antitrombina	4.69 (1.30-16.96)
Deficiencia de proteína S	3.19 (1.48-6.88)

Fuente: Elaboración con base en Davis.¹¹

Tamizaje

La comunidad científica internacional se ha cuestionado sobre la pertinencia del tamizaje de la ETV durante el embarazo, encontrando que es necesario individualizar y racionalizar la solicitud de esta tamización,^{22,23} razón por la cual, la Sociedad Británica de Hematología señala varias recomendaciones con su respectivo nivel de evidencia según el sistema GRADE, donde las recomendaciones se dividen en grado 1 (fuertes) y grado 2 (débiles) de acuerdo con diferentes niveles de calidad de la evidencia, a saber, A (ensayos clínicos aleatorios

de alta calidad), B (moderada) y C (baja);²² algunas recomendaciones incluyen:

- a) No se recomienda tamizar pacientes no seleccionadas con trombosis venosa de miembros superiores (1B).
- b) No se recomienda realizar tamizaje en pacientes con trombosis asociada a catéter venoso central (1C).
- c) No se recomienda el tamizaje en pacientes con oclusión venosa retiniana (1B).
- d) La mayoría de embarazadas con antecedentes de trombosis no provocada (1B) o de trombosis asociada al embarazo o al uso de anticonceptivos orales combinados (2C) califican para tromboprofilaxis tan solo por el riesgo clínico que tienen, por lo que no es necesario tamizarlas para trombofilia.
- e) En embarazadas asintomáticas con antecedente familiar de trombosis venosa no se requiere tamizaje si el riesgo clínico por sí solo es suficiente para realizar la tromboprofilaxis (2C).

Al respecto, Connors²³ sugiere, con el fin de optimizar el uso de recursos económicos del sistema de salud, practicar tamizaje para trombofilia solo en aquellas mujeres que hayan presentado fenómenos protrombóticos antes de los 50 años de edad, especialmente con desencadenantes como uso de anticonceptivos orales, incapacidad para moverse, cirugía menor y/o historia de familiar en primer grado de consanguinidad con fenómenos protrombóticos recurrentes y/o ETV en sitios poco frecuentes como la vena esplénica o las venas cerebrales.

Por su parte, el American College of Obstetricians and Gynecologists²⁴ indica la pertinencia de realizar tamizaje en gestantes que tengan ETV aguda, antecedente de ETV recurrente y que presenten historia familiar de ETV sin antecedente personal conocido. La indicación de otros estudios^{25,26} para el tamizaje en esta misma población es realizar las siguientes pruebas:

Anticuerpos anticardiolipina y anti-beta 2 glicoproteína, y anticoagulante lúpico (en caso de que haya historia personal de ETV).

Niveles de actividad de las proteínas C y S.

Niveles de actividad de antitrombina.

Mutación G20210A del gen de la protrombina.

Mutación del factor V Leiden.

Recomendaciones de manejo profiláctico

En la actualidad no hay evidencia suficiente para dar indicaciones sobre la tromboprofilaxis en mujeres gestantes en cuanto al tipo de fármacos, la dosis a utilizar ni la duración del tratamiento,²⁷ y, por lo tanto, no se cuenta con evidencia de calidad para realizar recomendaciones sobre el uso de los diferentes tipos de heparinas disponibles, así como las dosis a administrar,²⁸⁻³⁰ lo que sin duda tendría un impacto favorable en la morbilidad de la ETV en esta población. Motivado por esto, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia⁹ clasificó las condiciones predisponentes para desarrollar un evento tromboembólico de la siguiente manera: de riesgo bajo cuando el riesgo relativo (RR) es <2, de riesgo moderado cuando el RR está entre 2 y 4, de riesgo alto cuando el RR está entre 5 y 9 y de riesgo muy alto cuando el RR es >10; a partir de esta clasificación puede definirse un posible tratamiento^{31,32} (Tabla 4).

Tabla 4. Indicaciones de tromboprofilaxis durante la gestación y el puerperio.

Condición	Recomendación durante la gestación	Recomendación durante el puerperio
Estado protrombótico genético de muy alto riesgo		
Trombofilia adquirida o heredada con antecedente de ETV		
2 o más episodios de ETV	Suministrar anticoagulantes desde el momento de identificación de cada condición	Suministrar anticoagulantes hasta al menos 6 semanas después del parto
IMC>40 antes de la gestación		
Trombofilia de alto riesgo heredada o adquirida		
Enfermedades vasculares del colágeno		
Óbito fetal		
Síndrome de hiperestimulación ovárica	Suministrar tromboprofilaxis farmacológica durante el primer trimestre y hasta la resolución del síndrome	Dependiendo de la condición clínica, suministrar tromboprofilaxis farmacológica durante los 10 días posteriores al alta hospitalaria
Sepsis puerperal	Dependiendo de la condición clínica, suministrar anticoagulante	Suministrar tromboprofilaxis farmacológica durante los 10 días posteriores al alta hospitalaria
Gestante o mujer en puerperio hospitalizada por más de 3 días	Suministrar tromboprofilaxis farmacológica durante la hospitalización y tromboprofilaxis no farmacológica luego del egreso hospitalario y durante 28 días.	
IMC=30-39 antes de la gestación, várices en miembros inferiores, diabetes tipo I y tipo II, antecedente de enfermedad renal, uso de técnicas de reproducción asistida, embarazo múltiple, hemorragia posparto, preeclampsia, parto pretérmino, cesárea, cirugía durante puerperio, sepsis durante el embarazo, enfermedad inflamatoria intestinal o transfusión >2 unidades	<i>1 factor de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica <i>≥2 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica durante todo el embarazo	<i>1 factor de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica <i>≥2 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis farmacológica durante los 10 días posteriores al parto
Edad >35 años, IMC=25-30 antes de la gestación, tabaquismo, hipertensión arterial crónica, hemorragia durante la gestación, antecedentes de 3 o más partos, corioamnionitis, inducción del trabajo de parto o realizar un viaje de más de 4 horas antes del parto	<i>1-2 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica <i>3-5 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica desde el momento de la identificación de cada condición <i>≥6 factores de riesgo:</i> iniciar tromboprofilaxis no farmacológica desde el momento de la identificación de cada condición y continuar con tromboprofilaxis farmacológica a partir de la semana 28 de gestación (excepto si existe contraindicación)	<i>1-2 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica <i>≥3 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis farmacológica los 10 días posteriores al alta hospitalaria.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: Índice de masa corporal.

Fuente: Elaboración con base en datos de la Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología.⁹

El American College of Chest Physicians³³ y el American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians³⁴ también se han interesado en la prevención de la ETV; ambas instituciones afirman que la evidencia que soporta el uso de tromboprofilaxis farmacológica en las poblaciones indicadas previamente se encuentra extrapolada de estudios epidemiológicos retrospectivos de tromboprofilaxis en poblaciones de alto riesgo mundial y del criterio médico de cada profesional,³⁵ por lo cual se observa una falta de homogeneidad en las recomendaciones, siendo este un posible tema de investigación futura.

Elección de anticoagulante

Una vez se dé la indicación de iniciar tromboprofilaxis, es pertinente elegir la opción farmacológica más adecuada. Las heparinas, al no atravesar la barrera hematoplacentaria y no representar riesgos fetales, son los agentes de primera línea de manejo profiláctico; dentro de estas se recomiendan las de bajo peso molecular (HBPM) sobre las no fraccionadas (HNF), dado que las primeras son de fácil administración, tienen una eficacia anticoagulante más predecible y no requieren seguimiento o control por parte del laboratorio.^{36,37} La indicación de

las HBPM se debe hacer de acuerdo al peso y función renal de cada paciente (Tabla 5).

Tabla 5. Dosis de heparinas de bajo peso molecular durante la gestación.

Peso	Heparinas		
	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina
<50kg	20 mg/día *	2500 U/día *	2850 U/día (0.3 mL) *
50-90kg	40 mg/día *	5000 U/día *	-
91-130kg	60 mg/día *	7500 U/día *	-
131-170kg	80 mg/día *	10000 U/día *	-
Todos los rangos de peso	1 mg/kg/12 horas †	5000 U/12 horas †	171 U/kg/día †

* Dosis para tromboprofilaxis farmacológica.

† Dosis para anticoagulación plena.

Fuente: Elaboración con base en datos de la Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología.⁹

De otra parte, las HNF son una alternativa aceptable, segura para el binomio y apropiada en situaciones de la gestación donde es necesaria una mayor administración de anticoagulantes, como por ejemplo el estado peroperatorio, y en aquellas gestantes con contraindicación para el uso de HBPM, por ejemplo las que padecen enfermedad renal o tienen una tasa de filtración glomerular <30 mL/min.³⁸ La posología recomendada para las HNF es de 5 000 UI subcutáneas cada 12 horas. Es importante mencionar que dentro de las posibles reacciones adversas a este tipo de medicamentos se encuentran la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y la osteoporosis.³⁹⁻⁴¹

Así, para la elección del tratamiento de la ETV durante el periparto, se deben seguir las siguientes indicaciones:^{38,42-45}

- Las mujeres gestantes con dosis terapéuticas de HBPM deben recibir la última dosis de este medicamento 24 horas antes de la aplicación de analgesia epidural y/o de la hora estimada de parto.^{38,43}
- Las mujeres gestantes con manejo tromboprofiláctico deben recibir la última dosis de HBPM 10-12 horas antes de la analgesia epidural.^{44,45}
- Las mujeres con partos programados deben recibir su última dosis de HNF 4-6 horas antes de recibir analgesia epidural o del parto, lo cual debe estar acompañado de una evaluación estricta del nivel de tiempo de tromboplastina parcial activado (TPA).⁴²
- Las mujeres gestantes con dosis terapéuticas de HNF administradas de manera subcutánea deben recibir la última dosis preferiblemente 24 horas antes de la analgesia epidural o del parto, lo cual debe estar acompañado de una evaluación estricta del nivel de TPA.⁴²
- En caso de requerimiento de intervención quirúrgica, las gestantes con HNF en dosis profiláctica deben suspender la medicación 8-10 horas antes del procedimiento.⁴²
- Las HBPM y las HNF profilácticas se pueden reiniciar 6-12 horas luego del parto, pero las primeras se deben retomar después de 4 horas de la remoción de catéter epidural⁴⁵ y las segundas, después de 8 horas de este procedimiento.

g) Las HBPM y las HNF en dosis terapéutica se pueden reiniciar 24 horas luego del parto, pero no antes de 24 horas del retiro del catéter epidural.⁴²

Filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica

El filtro de vena cava inferior es un dispositivo diseñado para evitar la presentación de ETV durante el embarazo^{46,47} que se indica cuando la terapia médica anticoagulante falla^{48,49} y cuando se presentan complicaciones de anticoagulación (incluyendo TIH),⁵⁰ alergia a las heparinas,⁵¹ sangrado significativo durante la administración de anticoagulante⁵² y alto riesgo de TEP durante el parto, especialmente cuando se ha identificado un trombo en la región ileofemoral y el parto se estima en las siguientes 2 a 3 semanas.

Esta alternativa terapéutica también es recomendable si se identifica contraindicación del uso de la anticoagulación farmacológica,⁵³ tal como ocurre cuando hay antecedentes de neurocirugía, evento cerebrovascular agudo reciente o riesgo alto de sangrado.

Por otro lado, es importante mencionar que el presente estudio tuvo limitaciones derivadas de su diseño, pues este se basa en la descripción del estado del arte de la ETV y es evidente la escasez de referencias bibliográficas colombianas que permitan ajustar las recomendaciones en la población local.

Conclusiones

La gestación constituye un estado fisiológico procoagulante que se prolonga hasta aproximadamente seis semanas luego del parto, siendo aún mayor la tendencia trombótica en aquellas mujeres con antecedente personal o familiar de estos eventos. Por lo tanto, la ETV durante el embarazo constituye un problema de salud pública con alto riesgo de compromiso del bienestar materno-fetal.

La identificación oportuna de condiciones de riesgo trombótico permite estratificar la población gestante para facilitar la atención oportuna y el manejo anticoagulante profiláctico o terapéutico, lo cual permite impactar de manera positiva la morbilidad de la ETV durante la gestación y el puerperio.

Se recomienda realizar pruebas de tamizaje de estados protrombóticos durante la gestación, el parto y el puerperio, ya que la identificación oportuna de la ETV permitirá disminuir las tasas de morbilidad en esta población mediante la implementación de medidas tromboprofilácticas tanto farmacológicas como no farmacológicas. En relación a la tromboprofilaxis, se recomienda su uso en condiciones clínicas tales como estado protrombótico heredado, ETV recurrentes, obesidad mórbida y enfermedad vascular del colágeno.

Finalmente, a partir de los hallazgos se puede concluir que es necesario que en Colombia se realicen nuevos estudios que aborden la prevención, el diagnóstico y el manejo de los fenómenos protrombóticos durante la gestación y a partir de los cuales sea posible generar recomendaciones específicas para la población local.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Melis F, Vandenbrouke JP, Büller HR, Colly LP, Bloemenkamp KW. Estimates of risk of venous thrombosis during pregnancy and puerperium are not influenced by diagnostic suspicion and referral basis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):825-9. <http://doi.org/cqwv8s>.
2. Arab H, Abduljabbar H, Sabr Y, Bondogji N, Mosali F, Alhazmi J, et al. Venous Thrombo prophylaxis in Pregnancy and Puerperium: the Saudi Algorithm. *J Gynecol Womens Health*. 2017;2(3):555590. <http://doi.org/dr4z>.
3. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171-96. <http://doi.org/cb22zf>.
4. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4452. <http://doi.org/dr42>.
5. Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, Sandset PM. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):840-7. <http://doi.org/f3xrg3>.
6. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169(6):610-5. <http://doi.org/fwqw6x>.
7. Camacho-Torres DM, Arenas-Cárdenas YM. Clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa y tromboprofilaxis durante el puerperio, Tunja 2017. *Revista Investig Salud Univ Boyacá*. 2020;7(1).
8. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1311-5. <http://doi.org/dgx7fh>.
9. Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología - Comité de Mortalidad Materna GD de la G de PC, Grillo-Ardila CF, Moggollón-Mariño AC, Amaya-Guío J, Molano-Franco D, Correa LP. Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2017;68(4):285-304. <http://doi.org/dr43>.
10. Hellgren M, Mistafa O. Obstetric venous thromboembolism: a systematic review of dalteparin and pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(4):439-50. <http://doi.org/dr47>.
11. Davis SM, Branch DW. Thromboprophylaxis in pregnancy: Who and how? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010;37(2):333-43. <http://doi.org/cxx6kn>.
12. D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, Montgomery DM, Paidas MJ, D'Oria R, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2016;45(5):706-17. <http://doi.org/f9f98n>.
13. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: A population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):366-73. <http://doi.org/bhbjdz>.
14. Devis P, Knuttilen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S309-19. <http://doi.org/dr5j>.
15. Pettker CM, Lockwood CJ. Thromboembolic disorders. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 1064-76.
16. Rousseau A, Favier R, Van Dreden P. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: new and useful markers for pre-eclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(1):46-9. <http://doi.org/cq4ct3>.
17. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost*. 2006;95(3):401-13. <http://doi.org/d6zq2b>.
18. Pettker CM, Lockwood CJ. Thromboembolic Disorders in Pregnancy. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, Landon M, Galan H, Jauniaux E, et al, editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 7th ed. Elsevier; 2017. p. 965-980.
19. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, Weiss EC, Schlembach D, Land U, et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):331-7. <http://doi.org/fp8z6b>.
20. Sedano-Balbás S, Lyons M, Cleary B, Murray M, Gaffney G, Maher M. Acquired Activated Protein C Resistance, Thrombophilia and Adverse Pregnancy Outcomes: A Study Performed in an Irish Cohort of Pregnant Women. *J Pregnancy*. 2011;2011:232840. <http://doi.org/c9svsb>.
21. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2025-33. <http://doi.org/dkbb8w>.
22. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, MacHin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209-20. <http://doi.org/cpqrc5>.
23. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1177-87. <http://doi.org/gcrnqs>.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e1-e17. <http://doi.org/ggdh3c>.
25. Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res*. 2009;124(5):e19-25. <http://doi.org/bv2nwx>.
26. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med*. 2008;121(6):458-63. <http://doi.org/ftqq3z>.
27. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD001689. <http://doi.org/dr7z>.
28. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost* 2011;9(3):473-80. <http://doi.org/bcd6zn>.
29. Bleker SM, Buchmüller A, Chauleur C, Ní Áinle F, Donnelly J, Verhamme P, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res*. 2016;144:62-8. <http://doi.org/f8x6nq>.
30. de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, et al. ALIFE2 study: Low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage

- and inherited thrombophilia - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:208. <http://doi.org/f7dxbk>.
31. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group; 2013.
 32. Schoenbeck D, Nicolle A, Newbegin K, Hanley J, Loughney AD. The use of a scoring system to guide thromboprophylaxis in a high-risk pregnant population. *Thrombosis.* 2011;2011:652796. <http://doi.org/b9bwpx>.
 33. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(Suppl 2):e691S-e736S. <http://doi.org/gghmb4>.
 34. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):706-17. <http://doi.org/gf8sn4>.
 35. Greer IA. Low-molecular-weight heparin for pregnancy complications. *Lancet.* 2016;388(10060):2570-2. <http://doi.org/dr8c>.
 36. Middeldorp S. New studies of low-molecular-weight heparin in pregnancy. *Thromb Res.* 2015;135(Suppl 1):S26-9. <http://doi.org/f62s55>.
 37. Sirico A, Saccone G, Maruotti GM, Grandone E, Sarno L, Berghella V, et al. Low molecular weight heparin use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med.* 2019;32(11):1893-900. <http://doi.org/dr8g>.
 38. James A, Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice bulletin No. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):718-29. <http://doi.org/bb852r>.
 39. Knol HM, Schultinge L, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, Erwich JJ, Meijer K. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res.* 2012;130(3):334-8. <http://doi.org/f38gb2>.
 40. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2017;129(21):2864-72. <http://doi.org/gfhx26>.
 41. Kolettis D, Craig S. Thromboprophylaxis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(2):389-402. <http://doi.org/gdqprs>.
 42. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-as-sociated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92-128. <http://doi.org/f76vmn>.
 43. Chan WS, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):527-53. <http://doi.org/dr8p>.
 44. Toyoda K. Antithrombotic Therapy for Pregnant Women. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013;53(8):526-30. <http://doi.org/f5d6mh>.
 45. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, et al. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications: Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2015; 40(3):182-212. <http://doi.org/f79jb4>.
 46. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, Sing RF, Proctor MC, Becker D, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(3):449-59. <http://doi.org/bqwhc5>.
 47. Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior Vena Cava Filters in Pregnancy: A Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(3):354-60.e8. <http://doi.org/f8gfsc>.
 48. Deyoung E, Minocha J. Inferior Vena Cava Filters: Guidelines, Best Practice, and Expanding Indications. *Semin Intervent Radiol.* 2016;33(2):65-70. <http://doi.org/dr8s>.
 49. Valadares S, Serrano F, Torres R, Borges A. Inferior Vena Cava Filter Placement during Pregnancy: An Adjuvant Option When Medical Therapy Fails. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2013;2013:821635. <http://doi.org/gb6kfr>.
 50. Sendon S, Deruelle P, Dalmas AF, Lions C, Legrand A. Use of temporary inferior vena cava filter placement in pregnant women near term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140(1):143-4. <http://doi.org/c8rf5k>.
 51. Gupta S, Ettles DF, Robinson GJ, Lindow SW. Inferior vena cava filter use in pregnancy: Preliminary experience. *BJOG.* 2008;115(6):785-8. <http://doi.org/c9n75z>.
 52. Bakhtiani P, Stimpfl RG. The use of IVC Filters in Obstetrics: A Review. *JIMSA.* 2012;25(2):95-6.
 53. Duffett L, Carrier M. Inferior vena cava filters. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):3-12. <http://doi.org/f9jx2d>.



Síndrome MELAS en pediatría. Reporte de caso

MELAS Syndrome in pediatrics. Case report

Juan José López-Pérez¹, Gloria Mercedes Galán-Gutiérrez¹, Manuel Alejandro Luna-Luna¹, Diocel Orlando Lancheros-Delgadillo¹

¹ Unidad de Servicios de Salud (USS) Meissen - Servicio de Pediatría - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Juan José López-Pérez. Servicio de Pediatría, Unidad de Servicios de Salud (USS) Meissen. Calle 60G sur No. 18A bis-09. Teléfono +57 1 7693131, ext.: 1016. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: juanj.lopezp26@yahoo.es.

Resumen

Introducción. El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular (MELAS, por su sigla en inglés) es una de las enfermedades mitocondriales más frecuentes. Estas patologías se caracterizan por ser hereditarias, multisistémicas y progresivas, y por causar un compromiso predominantemente neurológico que provoca discapacidad y mortalidad, por lo que el diagnóstico temprano y la consejería genética son de gran importancia para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Presentación del caso. Paciente femenina de cinco años quien fue llevada a consulta al servicio de pediatría por convulsión y ataxia, y en quien se evidenció retraso psicomotor. Aunque los estudios de neuroimagen fueron normales, se observó hiperlactatemia. Se encontró una relación lactato/piruvato >20, por lo que se sospechó enfermedad mitocondrial. Seis meses después, la paciente presentó deterioro neurológico progresivo caracterizado por alteración de la conciencia, mioclonías y hemiparesia. Se realizó tomografía axial computarizada de cráneo y resonancia magnética por espectroscopia que permitieron identificar una lesión isquémica occipital y aumento del lactato cerebral, respectivamente. Para confirmar el diagnóstico de síndrome MELAS, se solicitó estudio de ADN mitocondrial, en el que se observó la mutación m.3243A>G en el gen MT-TL1. La paciente tuvo un rápido deterioro, presentando una involución de las capacidades adquiridas, falleciendo a los cuatro años del inicio de los signos clínicos.

Conclusión. Las enfermedades mitocondriales deben ser consideradas en pacientes con antecedentes de epilepsia y otras alteraciones neurológicas como ataxia e involución del neurodesarrollo.

Palabras clave: Síndrome MELAS; Acidosis láctica; Accidente cerebrovascular; Epilepsia (DeCS).

Abstract

Introduction: MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke) syndrome is the most common mitochondrial disease. These diseases are hereditary, multi-systemic and progressive, and lead to a predominant neurological involvement that causes disability and death, so early diagnosis and genetic counseling are of great importance for improving the prognosis of these patients.

Case presentation: Five-year-old female patient who was taken to the pediatrics service of the hospital due to epileptic seizure, psychomotor retardation and ataxia. Although in the first medical consultation her neuroimaging studies were normal, hyperlactatemia was identified. In addition, a lactate to pyruvate ratio >20 was observed, so a mitochondrial disease was suspected.

Six months later, the patient showed progressive deterioration of her health condition. A cranial CT scan and a magnetic resonance spectroscopy allowed the identification of an ischemic lesion in the occipital lobe and increased cerebral lactate levels, respectively. In order to confirm the MELAS syndrome diagnosis, a mitochondrial DNA study was requested, in which the m.3243A>G mutation was found. Unfortunately, the patient had a rapid deterioration of her health condition, showing a regression of her acquired functions, and died four years after the onset of the clinical signs.

Conclusion: Mitochondrial diseases diagnosis should always be considered in patients with a history of epilepsy and other neurological disorders such as ataxia and neurodevelopmental regression.

Keywords: MELAS Syndrome; Acidosis, Lactic; Stroke; Epilepsy (MeSH).

López-Pérez JJ, Galán-Gutiérrez GM, Luna-Luna MA, Lancheros-Delgadillo DO. Síndrome MELAS en pediatría. Reporte de caso. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):316-20. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71926>.

Introducción

El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular (MELAS, por su sigla en inglés) forma parte de las enfermedades mitocondriales y los desórdenes hereditarios que se manifiestan como consecuencia de la deficiencia de una o varias proteínas a nivel mitocondrial. El síndrome MELAS causa compromiso multiorgánico y afecta principalmente las células cerebrales. La mutación encontrada con mayor frecuencia (80% de los casos) en este trastorno es la A3243G del gen *MT-TL1* en el ADN mitocondrial (ADNmt), que codifica para el ARN de transferencia (ARNt).^{1,2}

Las manifestaciones clínicas del síndrome MELAS pueden tardar varios años en aparecer, lo cual dificulta el diagnóstico temprano. En el 62% de los pacientes la enfermedad se desarrolla antes de los 15 años;³ sin embargo, ocasionalmente puede presentarse de manera temprana, tal como se evidencia en el caso descrito a continuación.

Presentación del caso

Paciente femenina de cinco años de edad quien fue llevada a consulta al servicio de pediatría por cuadro de tres meses de evolución de ataxia progresiva que le dificultaba la marcha. Previamente había presentado dos episodios convulsivos parciales complejos interpretados como epilepsia focal. Como antecedente se reportó epilepsia en un tío materno fallecido a los 12 años; los padres no eran consanguíneos. Aunque al ingreso los laboratorios fueron normales, se observó hiperlactatemia. La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo y el electroencefalograma fueron normales, mientras que la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral evidenció una leve acentuación de los surcos corticales en ambos hemisferios cerebrales y una leve atrofia cerebelosa. Se indicó ácido valproico más lamotrigina. Debido a la persistencia de lactato sérico elevado, se solicitó relación lactato/piruvato en sangre y el resultado fue >20, por lo que se sospechó enfermedad mitocondrial.

Seis meses después, la paciente presentó deterioro neurológico progresivo, disminución de la fuerza muscular, persistencia de la marcha atáxica, mutismo y falta de seguimiento visual. La TAC de cráneo de control evidenció lesión sugestiva de infarto cerebral en el lóbulo occipital derecho y la RMN en T1 mostró hipointensidad cortico-subcortical temporo-occipital derecha con leve efecto compresivo sobre la línea media y el cuerno occipital del ventrículo lateral ipsilateral (Figura 1), por lo que se sospechó diagnóstico de síndrome MELAS. Se obtuvieron diferentes trazados espectrales del parénquima sano que se correlacionaron con los resultados de la RMN, lo cual permitió observar una disminución en los picos de N acetyl aspartato, colina y creatina, y la aparición de pico dominante de lactato cerebral.

En los controles clínicos posteriores se evidenció mayor deterioro visual y neurológico; para ese momento la paciente ya era totalmente dependiente de terceros.

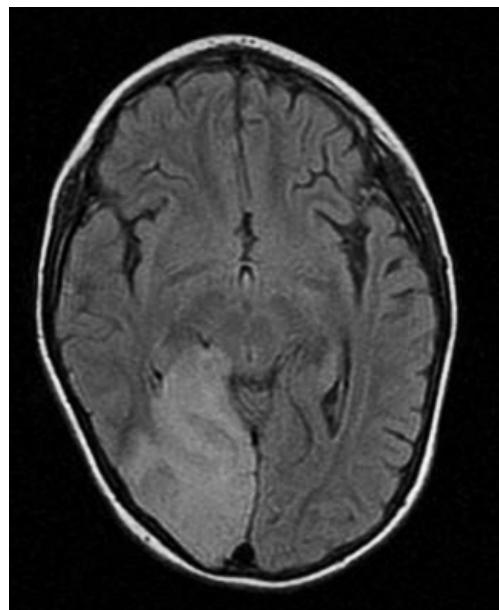


Figura 1. Imagen por resonancia magnética cerebral potenciada en T1, corte axial, en la que se observa lesión isquémica a nivel occipital derecho con leve efecto compresivo sobre la línea media y el cuerno occipital del ventrículo lateral del mismo lado.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

Se realizó un estudio del ADNmt con el método AR-MS-qPCR en el Laboratorio de Genética Médica de Baylor College of Medicine, Houston, EE. UU., en el cual se observó la mutación m.3243A>G en el gen *MT-TL1*. Los niveles de heteroplasmia en las muestras de sangre, orina y epitelio bucal fueron 80%, 97% y 90%, respectivamente. La mutación también se identificó en la madre (37 años) y la hermana (19 años) de la paciente, cuyos niveles de heteroplasmia en sangre, orina y epitelio bucal fueron 16%, 68% y 15%, y 47%, 40% y 57%, respectivamente.

A la paciente se le formuló biotina, carnitina, ubiquinol, creatina, riboflavina, tiamina, vitamina C y vitamina K3; las convulsiones se manejaron con oxcarbazepina, levetiracetam y clobazam. A pesar del tratamiento instaurado, la niña tuvo un rápido deterioro, presentando una involución de las capacidades adquiridas, y falleció a los cuatro años del inicio de los signos clínicos.

Discusión

Las enfermedades mitocondriales son desórdenes neurológicos hereditarios, multisistémicos y progresivos causados por mutaciones en el ADNmt o el ADN nuclear. Estas enfermedades tienen una prevalencia de 16.5 por cada 100 000 habitantes,⁴ pueden presentar diferentes grados de severidad y manifestaciones clínicas, y el síndrome MELAS es una de las más frecuentes.

Aunque las características clínicas del síndrome MELAS pueden tomar años en aparecer, de manera gradual se presentan alteraciones en el desarrollo cognitivo y motor. Esta enfermedad puede confundirse con encefalitis herpética, ya que frecuentemente debuta con cefalea,

confusión mental y fiebre.⁵ En el 62% de los pacientes la enfermedad comienza antes de los 15 años y en el 75%, antes de los 20 años,^{3,6,7} por lo que llama la atención la aparición temprana en la paciente reportada.

La causa de los accidentes cerebrovasculares (ACV) en el síndrome MELAS aún no está definida, pues pueden ser ocasionados por citopatías o angiopatías mitocondriales, así como por mecanismos neurovasculares celulares no isquémicos;⁸ de igual forma, se cree que la hiperexcitabilidad neuronal aumenta las demandas energéticas y genera un desbalance entre la oferta y la demanda de trifosfato de adenosina (ATP) debido a defectos de la fosforilación en neuronas susceptibles, lo que ocasiona necrosis cortical.¹ Asimismo, se han observado alteraciones en la cadena transportadora de electrones de la membrana mitocondrial interna, encontrando que al menos el 42%, el 29% y el 23% de los pacientes muestran una disminución de la actividad de los complejos I, III y IV de la cadena respiratoria, respectivamente.² En los episodios de apoplejía el óxido nítrico se ha encontrado disminuido, ya sea por una producción defectuosa o por secuestro posproducción.⁷ Los eventos neurológicos en jóvenes son atípicos y a menudo desencadenados por fiebre, deshidratación o estrés; estos pueden incluir cefaleas de tipo migraña o convulsiones.⁹

Clínicamente, el síndrome MELAS se caracteriza por episodios recurrentes similares a un infarto cerebral isquémico con hemiparesia u otros signos neurológicos focales, y al menos dos de las siguientes condiciones: convulsiones focales o generalizadas, demencia, cefalea migrañosa recurrente y vómito.^{1,3,10}

En las neuroimágenes de pacientes con síndrome MELAS se pueden encontrar lesiones cerebrales similares a un infarto cerebral isquémico —especialmente en las regiones posteriores de los lóbulos temporales, parietales y occipitales— pero que superan un territorio vascular; de igual forma, son evidentes las calcificaciones cerebrales en ganglios basales y la atrofia cerebral desproporcionada para la edad del paciente,⁹ tal como se corroboró en el caso descrito (Figura 2).

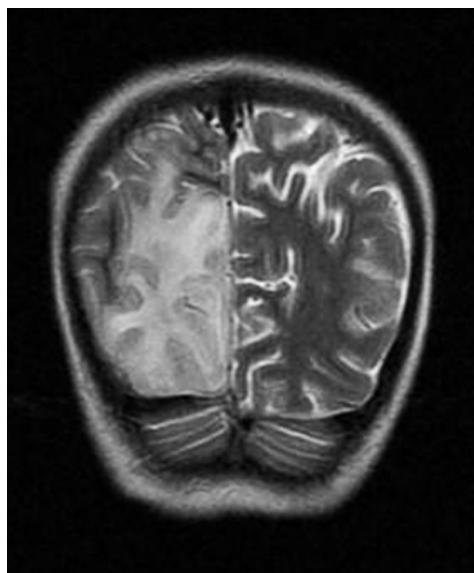


Figura 2. Imagen por resonancia magnética cerebral potenciada en T2, corte coronal, en la que se observa lesión isquémica occipital derecha que no se corresponde con ningún territorio vascular.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

En pacientes con síndrome MELAS también se ha encontrado que la recaptación de glucosa en el cerebro está disminuida, especialmente en los lóbulos temporal y occipital, y puede o no presentar sintomatología neurológica.¹¹ La hipoperfusión cerebral puede afectar la parte posterior de la corteza del cíngulo cerebral, lo cual es un hallazgo común en la enfermedad de Alzheimer y puede estar relacionado con la demencia que se ha evitado en los estados avanzados de esta enfermedad.⁹

La resonancia magnética por espectroscopia permite detectar áreas focales de acidosis láctica en el cerebro de los pacientes con síndrome MELAS, tal como se evidencia en el presente caso; con los angiogramas cerebrales es posible confirmar la ausencia de alteraciones en los grandes vasos.⁹ Otras características de esta enfermedad son la hiperalanemia y el aumento del ácido láctico en sangre y en el líquido cefalorraquídeo.^{12,13} La relación lactato/piruvato en este tipo de pacientes es mayor al rango de 15 a 25 dado el aumento de la relación nicotinamida adenina dinucleótido hidruro / nicotinamida adenina dinucleótido (NADH/NAD), tanto en la mitocondria como en el citoplasma. El caso reportado muestra un aumento persistente del lactato sérico con alteración de la relación lactato/piruvato no asociado al ejercicio o la ingesta.

En las biopsias musculares de pacientes con síndrome MELAS se espera encontrar fibras rojas rasgadas intercaladas con zonas normales y con hiperactividad para la enzima citocromo C oxidasa, pero hay que tener en cuenta que no todos los casos se acompañan de miopatía y que la mayoría de pacientes pediátricos no muestran alteraciones histológicas, lo que no descarta el diagnóstico.

Por su parte, el electroencefalograma puede mostrar enlentecimiento de la actividad de fondo, de las respuestas fotoparoxísticas y de las descargas periódicas lateralizadas varias semanas después de la instauración del cuadro clínico.¹

El síndrome MELAS, por ser una enfermedad mitocondrial, es transmitido por herencia materna. Esta es una patología en la que se presenta poliplasmia, heteroplasmia, segregación mitótica y efecto umbral con influencia de factores genéticos y ambientales, lo que explica la variabilidad de su presentación. El fenotipo depende de la naturaleza y el porcentaje de ADNmt mutado, ya que si sobrepasan un umbral, la función del sistema de fosforilación oxidativa se compromete y la síntesis de ATP disminuye, presentándose así la enfermedad. Los tejidos que tienen mayor requerimiento energético (cerebral, músculoesquelético y cardiaco) son los más afectados,¹⁴ pero el porcentaje de mutación suele ser más bajo en la sangre que en el músculo, siendo este último el tejido preferido para su estudio.^{1,15}

En las enfermedades mitocondriales el porcentaje de mutación puede variar a lo largo de la vida, por lo que las manifestaciones clínicas ocurren en diferentes momentos y afectan diferentes órganos y tejidos.¹⁶ Como se mencionó antes, en el síndrome MELAS la mutación más frecuente es la A3243G del gen *MT-TL1* en el ADNmt que codifica para el ARNT, la cual se encuentra en cerca del 80% de los casos^{1,2,15}, siendo identificada en el caso aquí reportado. Además, como esta es una mutación heteroplásica, cuanto mayor es el porcentaje de la mutación, más precoz es el inicio de la enfermedad y más grave es su curso; de esta forma, una mutación en el ADNmt del 92% desencadenará el desarrollo de

síndrome de Leigh, mientras que una mutación de entre el 74% y el 87% desencadenará el desarrollo de síndrome MELAS.¹⁰

Una de las principales manifestaciones del síndrome MELAS es la hemianopsia por ceguera cortical, pero también pueden presentarse crisis epilépticas parciales o generalizadas; episodios recurrentes y transitorios de apoplejía caracterizados por hemiplejia,^{6,15} y ataxia cerebelosa que puede preceder a la aparición de apoplejía.¹³ Otras manifestaciones incluyen sordera neurosensorial, neuropatía periférica, síntomas extrapiramidales, disfunción autonómica, confusión, demencia, retraso en el crecimiento, fiebre, intolerancia al ejercicio, miopatía, oftalmoplejía, retinosis pigmentaria, cardiomielitis hipertrófica o dilatada, defectos en el sistema de conducción cardiaco, diabetes mellitus no insulino-dependiente, episodios de pseudoobstrucción intestinal, pancreatitis, disfunción del túbulos renal proximal, síndrome nefrótico, déficit de hormona de crecimiento e hipotiroidismo.^{1,3,6,8,10}

El manejo de este síndrome es multidisciplinario, de soporte y sintomático; además, es un tratamiento encaminado, por un lado, a optimizar las condiciones nutricionales y el estilo de vida de los pacientes, y, por el otro, a evitar o corregir las descompensaciones metabólicas agudas. Las estrategias implementadas buscan disminuir los efectos deletérios de la función de las cadenas respiratorias anormales, reducir la presencia de agentes tóxicos y corregir la deficiencia de cofactores esenciales, y aunque en la actualidad no hay un consenso específico de tratamiento, algunos ensayos terapéuticos han reportado ciertos beneficios con el uso de corticosteroides, coenzima Q, nicotinamida, riboflavina, L-arginina, citrulina y resveratrol.^{2,3,7,17}

Las vitaminas del complejo B se han considerado como la primera línea de tratamiento en el síndrome MELAS. La riboflavina puede inhibir la ruptura proteica del complejo I de la cadena respiratoria en la membrana interna mitocondrial, y de esta forma incrementar la actividad enzimática y actuar como antioxidante, sin ninguna contraindicación conocida hasta la fecha, aunque puede causar anorexia, vómito y cambios en el olor y color de la orina. Por su parte, la coenzima Q10 ha sido aprobada por la Food and Drug Administration para el tratamiento de esta enfermedad con la indicación de suministrarla en forma de ubiquinol, en dosis ascendentes e idealmente con la comida. Aunque no se han confirmado beneficios y aún son pocos los datos científicos que respaldan su uso, la tiamina, las vitaminas C y E y la carnitina también han sido usadas empíricamente; esta última en combinación con otras enzimas y cofactores.^{3,17}

El pronóstico del síndrome MELAS es generalmente pobre, especialmente cuando el inicio es temprano y con compromiso multiorgánico;^{3,10} además, esta es una enfermedad con alta morbilidad, relacionada especialmente con encefalopatía, cardiomielitis y falla renal.¹⁸

Conclusiones

Los errores innatos del metabolismo, y dentro de ellos el síndrome MELAS, comprenden un conjunto amplio de enfermedades que de manera aislada pueden ser infrecuentes, pero que en su totalidad registran un alto número de casos. Su presentación varía dependiendo de la vía

metabólica afectada y muchos de ellos tienen diferentes formas de presentación y manifestaciones progresivas. En este sentido, las enfermedades mitocondriales pueden confundirse con otras patologías mucho más frecuentes, por lo que deben ser consideradas en pacientes con antecedentes de epilepsia y otras alteraciones neurológicas como ataxia e involución del neurodesarrollo. La confirmación de su diagnóstico, pues amerita consejería genética.

Consideraciones éticas

El presente estudio contó con firma del consentimiento informado por parte de un familiar de la paciente, a la cual se le garantizó la protección de su identidad.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Al Dr. Jorge Luis Granadillo, estudiante de la Maestría en Genética humana de la Universidad Nacional de Colombia, quien contribuyó a la realización de la prueba genética confirmatoria para el diagnóstico.

Referencias

- Menéndez M, García C, San Martín E, García A, Blázquez Menes B. Consideraciones diagnósticas del síndrome de MELAS. A propósito de un caso. Archivos de Medicina. 2005 [Cited 2014 Mar 17];1(1):2-7. Available from: <https://bit.ly/2S34aJo>.
- Garrido-Maraver J, Cordero MD, Domínguez-Morón I, Pereira-Arenas S, Lechuga-Vieco AV, Cotán D, et al. Screening of effective pharmacological treatments for MELAS syndrome using yeast, fibroblasts and cybrid models of the disease. Br J Pharmacol. 2012;167(6):1311-28. <http://doi.org/f4cfkw>.
- Johnston MV. Mitochondrial Encephalomyopathies. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011, p. 2065-2067.
- Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, He L, Whittaker RG, Taylor RW, et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. Ann Neurol. 2008;63(1):35-39. <http://doi.org/dg4s25>.
- De Toledo M, Díaz-Guzmán J, Pérez-Martínez DA, Sáiz-Díaz RA, Rodríguez-Vallejo A, Campos Y. MELAS syndrome masquerading as herpes encephalitis: genetic diagnosis. Rev Neurol. 2001;33(2):148-50.
- Espinosa López DA, Vargas-Cañas ES, Díaz-Alba A, Morales-Briceño H, Ramírez-Jiménez C, Fernández-Valverde F, et al. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke like (MELAS). Arch Neurocienc (Mex). 2012;17(2):138-41.
- El-Hattab AW, Emrick LT, Chanprasert S, Craigen WJ, Scaglia F. Mitochondria: Role of citrulline and arginine supplementation in MELAS syndrome. Int J Biochem Cell Biol. 2014;48:85-91. <http://doi.org/f5tvh5>.
- Afroze B, Amjad M, Ibrahim SH, Humayun KN, Yacob Y. Adrenal insufficiency in a child with MELAS syndrome. Brain Dev. 2014;36(10):924-27. <http://doi.org/f6vfny>.
- Koga Y, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsushishi T. Melas and L arginine therapy: pathophysiology of

- stroke-like episodes. Ann N Y Acad Sci. 2010;1201:104-10. <http://doi.org/bwh78p>.
10. García-Silva MT, Pineda-Marfá M, Martín-Hernández E, Quijada-Fraile P, Martín-Casanueva MA. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa (OXPHOS): sintomatología y diagnóstico clínico. In: Sanjurjo P, Baldellou A, editors. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3rd ed. Ergon; 2010. p. 679-80.
11. Molnar MJ, Valikovics A, Molnar S, Tron L, Diószeghy P, Mechler F, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders. Neurology. 2000;55(4):544-8. <http://doi.org/dsrx>.
12. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, Moraes CT, Silvestri G, Hirano M, et al. MELAS: clinical features, biochemistry and molecular genetics. Ann Neurol. 1992;31(4):391-8. <http://doi.org/dwhx68>.
13. Shoffner JM. Mitochondrial myopathy diagnosis. Neurologic Clinics. 2000;18(1):105-23. <http://doi.org/d5h732>.
14. Davis RL, Sue CM. The Genetics of Mitochondrial Disease. Semin Neurol. 2011;31(5):519-30. <http://doi.org/fzf4mq>.
15. Montoya-Villarroya J, López-Gallardo E, Ruiz-Pesini E. Diagnóstico genético de enfermedades metabólicas producidas por alteración del ADN mitocondrial. In: Sanjurjo P, Baldellou A, editors. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3rd ed. Ergon; 2010. p. 644.
16. Campos Y, Pineda M, García-Silva MT, Montoya J, Andreu AL. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales. Madrid: AEPMI.
17. Parikh S, Saneto R, Falk MJ, Anselm I, Cohen BH, Haas R. A modern approach to the treatment of Mitochondrial Disease. Curr Treat Options Neurol. 2009;11(6):414-30. <http://doi.org/fdcdr3>.
18. Aharoni S, Traves TA, Melamed E, Cohen S, Silver EL. MELAS syndrome associated with both A3243G-tRNA Leu mutation and multiple mitochondrial DNA deletions. J Neurol Sci. 2010;296(1-2):101-3. <http://doi.org/bhfz2z>.



Use of systemic lidocaine for postoperative acute pain management in single-lung transplantation: Case report

Lidocaína sistémica para el tratamiento del dolor agudo posoperatorio en trasplante unipulmonar. Reporte de caso

Jairo Ricardo Moyano-Acevedo^{1,2}, Paula Isabel Rodríguez-Bolaños^{1,2}, Cindy Lorenná Fierro-Márquez^{1,2}

¹ Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá - Department of Anaesthesiology - Pain and Palliative Care Clinic - Bogotá D.C. - Colombia.

² Universidad El Bosque - Faculty of Medicine - Specialty in Pain Medicine and Palliative Care - Bogotá D.C. - Colombia.

Corresponding author: Jairo Moyano. Clínica del Dolor y Cuidado Paliativo, Departamento de Anestesia, Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Avenida 9 No. 116-20, office: 702. Telephone number: +57 1 6030303, ext.: 5016. Bogotá D.C. Colombia. Email: jairo_moyano@hotmail.com.

Abstract

Introduction: Lung transplantation is associated with severe pain, which can delay recovery. Systemic lidocaine has useful analgesic properties for managing acute pain; however, little is known on its use after lung transplantation. Due to pharmacological alterations during the postoperative period, the use of analgesics implies a demanding process to avoid toxicity, so lidocaine may play a role in this scenario. In this sense, the purpose of this case report is to present the use of systemic lidocaine as an option for acute pain management when other analgesics fail.

Case presentation: The following is the case of a male patient with acute pain in the post-operative period of single-lung transplantation. Opioids and non-opioid analgesics showed limited efficacy, so systematic lidocaine was administered. Systemic administration of lidocaine was effective for pain control, functional recovery, and opioid decrease during the postoperative period.

Conclusions: Systemic administration of lidocaine was a useful alternative for achieving optimal postoperative pain management in lung transplantation, since it allowed adequate analgesia and lung function recovery with decreased use of opioids. This drug may be a component of multimodal analgesia in selected patients when other options fail however, its routine use is not recommended.

Keywords: Acute Pain; Lung; Transplantation; Lidocaine; Metabolism (MeSH).

Resumen

Introducción. El trasplante pulmonar se asocia con dolor severo, lo que puede retrasar la recuperación del paciente. La lidocaína sistémica tiene propiedades analgésicas útiles para el manejo del dolor agudo; sin embargo, su uso después del trasplante pulmonar es poco conocido. Debido a las alteraciones farmacológicas durante el período posoperatorio, el uso de analgésicos es un proceso exigente para evitar toxicidad, por lo que la lidocaína puede tener un rol en ese contexto. En este sentido, el objetivo del presente reporte es describir el uso de lidocaína sistémica como una opción para el manejo del dolor cuando otros analgésicos han fallado.

Presentación del caso. Paciente masculino con dolor severo en el posoperatorio de un trasplante unipulmonar. El uso de opioides y de analgésicos no opioides mostró una eficacia limitada, por lo que se decidió aplicar lidocaína sistémica, la cual fue efectiva para el control del dolor, la recuperación funcional y la disminución de opioides durante el período posoperatorio.

Conclusiones. La lidocaína sistémica fue un fármaco útil para el manejo del dolor posoperatorio del trasplante de pulmón, ya que permitió una analgesia adecuada y una recuperación funcional pulmonar con menor uso de opioides. Este fármaco puede ser parte de la analgesia multimodal en pacientes seleccionados cuando otras opciones analgésicas han fallado; sin embargo, no se recomienda su uso rutinario.

Palabras clave: Dolor agudo; Pulmón; Trasplante; Lidocaína; Metabolismo (DeCS).

Moyano-Acevedo JR, Rodríguez-Bolaños PI, Fierro-Márquez CL. Use of systemic lidocaine for post-operative acute pain management in single-lung transplantation: Case report. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):321-4. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.75649>.

Introduction

Pulmonary fibrosis is a low-incidence disease —97.3 cases per 100 000/year— that generates a heavy burden for patients, their families and society.¹ One of the treatment options for this progressive disease is lung transplantation (about 3 600 procedures are performed per year worldwide);² this procedure is classified as very painful during its acute period and acute pain is recognized as a risk factor for chronic postoperative pain.^{3,4} In this scenario, effective acute pain control after lung transplantation is associated with better clinical outcomes, since at least 30% of patients will develop chronic postoperative pain.⁵⁻⁸

Uncontrolled acute pain also prevents early mobilization including walking, respiratory functions such as coughing and deep inspiration, thus favoring the occurrence of atelectasis and lung infections.⁹ Given the mechanisms of pain, treating nociceptive and neuropathic pain after lung transplantation (i.e. pain affecting costo-vertebral joints, rib retractions, skin, muscles, pleural layers, intercostal nerves) using a single analgesic may be insufficient to achieve pain relief.^{10,11} Several analgesic techniques could be effective (opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ketamine, neuroaxial and regional blocks) but serious side effects may occur, so a multimodal approach is usually recommended.¹²⁻¹⁵

Intravenous lidocaine has been proposed as an alternative therapy for treating postoperative pain following a number of surgical procedures^{16,17} due to its mechanisms of action (sodium channel blocker, anti-inflammatory, reduction in the production of catecholamines and interleukins, and effects on the gastro-intestinal muscle), especially in gastrointestinal surgery, showing moderate level of evidence within 48 hours of use. The purpose of this report is to show the use of systemic lidocaine as an option to treat severe, uncontrolled postoperative pain in selected patients after lung transplantation, when other analgesic options have failed.

Case report

This is the case of a 30-year-old male patient, with a five-year history of idiopathic progressive pulmonary fibrosis; his main symptoms included dyspnea, even at rest, which required increasing doses of oxygen, persistent dry cough, fatigue, loss of weight, insomnia, incidental severe sharp pain in the limbs, and depressed mood. His pulmonary function tests showed a restrictive pattern, a forced vital capacity of 2 350 mL, a six-minute walk test (SMWT) of 383 meters, and oxygen saturation on exertion of 84%.

Since his overall condition worsened, he underwent single-lung transplantation under general anesthesia (midazolam, propofol, rocuronium, remifentanil, noradrenaline, dexamethasone) uneventfully. Within the first 24 hours after the procedure, the patient required continuous intravenous sedation with fentanyl (up to 150 micrograms/hr) and dexmedetomidine (0.05-1.5 mcg/kg/hr IV) to facilitate mechanical ventilation; analgesia was initiated with hydromorphone (up to 1mg IV every 4 hours plus rescue doses), and then switched to morphine (4mg IV every 4 hours plus rescue doses); however, he experienced psycho-motor agitation, which was interpreted as uncontrolled pain.

On the second postoperative day, he developed tachypnea, tachycardia, diaphoresis and shallow breathing that did not allow adequate expansion of the thorax. According to the patient, pain was unbearable in the surgical wound (10/10) (Table 1). Consequently, he was administered multiple doses of opioids without adequate analgesic effect but with marked sedation, intermittent confusion and postoperative ileus.

The Pain Service started an analgesic management plan with a lidocaine bolus at 1mg/kg IV for 20 minutes plus continuous infusion at 0.5-1 mg/kg/hr, morphine-to-ketamine ratio (1:1) for patient-controlled analgesia, and intravenous paracetamol 1gm every 8 hours; opioids were considered as a second line of treatment because of their respiratory depressant, cognitive and gastrointestinal side effects. On the third postoperative day, the patient reported mild pain (3/10) on movement, showing improvements during respiratory therapy; he also started drinking fluids. Follow-up of inspiratory volume and expiratory time was performed and quantified with respiratory incentive, tolerance to percussion, arterial-blood gas test and vital signs during respiratory therapy, which showed evidence of improvement with each day of pharmacological treatment (Table 1).

Table 1. Patient postoperative follow-up.

	Days 0-2	Day 3	Day 4	Day 5
Lidocaine mg/kg/hr	0	0.5-1.0	1.0-2.0	0
Morphine PCA (mg/24 hr)	≈30*	≈20*	13	5
VAS on movement (0/10)	10	10	3	1
Maximum RR during RT (breath/min)	n/a	24	22	20
Maximum HR during RT (beat/min)	165	120	108	110
Volume mobilized (mL)	400 †	600	1000	1200
Time sustained (sec)	n/a	1	2	3
Vibration/percussion tolerance	n/a	-	+	++
Ability to walk	n/a	±	+	++

PCA: patient-controlled analgesia; VAS: visual analogous scale; RR respiratory rate; RT: respiratory therapy; HR: heart rate; n/a: not applicable.

*Regular intravenous administration plus PRN doses.

† Mechanical ventilation.

Source: Own elaboration.

On the fourth postoperative day, the patient achieved lung rehabilitation goals and adequate pain control at rest (0/10), which increased to up to 3/10 during respiratory therapy. The infusion of lidocaine was reduced progressively over the next two days. The patient was satisfied with the analgesic treatment and no side effects associated with systemic lidocaine administration were reported.

Discussion

This case report illustrates the use of systemic lidocaine as a co-adjuvant rescue analgesic treatment after lung

transplantation when other analgesic modalities have failed. Basic and clinical research support the analgesic, anti-inflammatory and anti-hyperalgesic action of intravenous lidocaine infusion,¹⁸ especially during the postoperative period of abdominal surgery, since it reduces opioid consumption and has fewer gastrointestinal side effects (nausea, vomiting, ileus).¹⁹ Some of these findings may be helpful after lung transplantation.

The intravenous mechanism of action of lidocaine has not been clearly established, although it is concerned with its blocking effect on voltage-gated sodium channels, decreasing pain transmission from the site of injury.¹⁹ Its use as part of analgesia for lung transplantation has not been reported in the relevant literature, but it is important to point out the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of this drug and the potential benefits it may have for these patients.

Lidocaine (C14H22N2O) is an amide-type local anesthetic and a class 1b antiarrhythmic agent. Its action reversibly blocks voltage-gated sodium channels, joining to the S6 segment of domain IV of the α subunit and generating a conformational change in the sodium channel receptor with depolarization and subsequent decrease of nerve impulse propagation. It also has other action mechanisms such the blocking of presynaptic muscarinic, dopamine and NMDA receptors, and the reduction of substance P, which decreases neuronal activity and spreads the painful stimulus to the spinal cord.^{20,21}

The anti-inflammatory properties of lidocaine have been described²⁰, while a direct effect has been found *in vitro* on granulocytes, macrophages and polymorphonuclear cells function, as well as a decrease in the release of inflammatory mediators such as Leukotriene B4, an inducer of tissue edema in inflammatory processes, and Interleukin-1, which acts as a phagocytosis, degranulation and chemotaxis activator.²⁰ When used *in vivo*, it has been reported that lidocaine has an effect on the release of thromboxane B2 with decreased activity on platelet aggregation and reduction of histamine release by mast cells, as well as on the inhibition of oxygen free radical formation because of its interference at the mitochondrial level, facilitated by its ability to interact with proteins and membrane phospholipids.²⁰

Lidocaine plasma peak is independent of the route of administration and occurs within 20-30 minutes.²⁰ Its volume of distribution is 0.6-4.5 L/kg. The literature reports a rapid onset for intravenous boluses of 50-100 mg, with a half-life of 10 to 20 minutes, reaching stable plasma concentrations in 30-60 minutes with continuous intravenous infusion and an elimination half-life of 96 to 108 minutes. Plasma clearance is 10-20 mL/min per kilogram for infusions of less than 12 hours or bolus administration. When pharmacokinetics is linear, lidocaine has a half-life of 100 minutes and, in case of intravenous infusions it is longer than 12; when it behaves in a non-linear or time-dependent manner, its elimination half-life may be higher than 4 hours, and higher than 48 in case it is administered via infusions.

Pharmacokinetic studies on this drug report a dose range between 0.5-5.0 mcg/mL,²⁰ which is correlated with a bolus of 1-2 mg/kg, followed by the infusion of 0.5-3 mg/kg/h for perioperative analgesia.²¹ Animal studies report median effective doses (ED50) of 19.5 mg/kg (95%CI:17.7-21.3) and 21 mg/kg (95%CI:19.0-23.4) for central nervous system toxicity and cardiac

toxicity, respectively. It has been established that toxicity may begin at plasma concentrations greater than 5 mcg/mL, which is a narrow therapeutic range.

Lidocaine undergoes hepatic metabolism through the cytochrome P450 3A4 isoenzyme by oxidative N-dealkylation, producing monoethylglycinexylidide (MEGX) and subsequently glycine xylidine (GX), which are active metabolites with pharmacological activity comparable to lidocaine. This metabolism depends on the hepatic blood flow, and elimination is renal considering that less than 10% of the drug is excreted in a non-metabolized form.^{20,22,23} It is worth noting that lungs contribute to its metabolism, since about 40% of the lidocaine administered is subject to pulmonary extraction; this is an efficient mechanism because the total cardiac output goes through pulmonary circulation, and pulmonary pH is lower than plasmatic pH, which facilitates its passage.²²

Studies conducted in rat models have showed pulmonary metabolism by CYP3A4, the main enzyme that transforms lidocaine in the liver. Another enzyme involved in this process is CYP2B1, responsible for N-demethylation by rat lung microsomes, which suggests that CYP2D is also involved in its metabolism,²³ configuring a first-pass pulmonary metabolism. Also, a bronchial smooth muscle relaxant effect has been reported. Lidocaine also prevents hyperresponsiveness induced by remifentanil when administered through the trachea.²⁴

In murine models, nebulized lidocaine reduces bronchial hyperreactivity and has an anti-inflammatory effect, evident in the decrease of lymphocytes, neutrophils and eosinophils in bronchoalveolar lavage.²³ Likewise, it has been associated with lower subepithelial fibrosis, reduction in collagen and mucus content, lower matrix metalloproteinase-9 activity, and reduced levels of IL-4, IL-5, IL-13 and eotaxin-1.²⁵ *In vivo* studies suggest a beneficial role in ischemia-reperfusion syndrome due to decreased inflammatory response.²⁶ By maintaining plasma concentrations from 3 to 4 mcg/mL in canine lung allografts, a statistically significant reduction of the polymorphonuclear count in bronchoalveolar lavage has been observed. A reduction in the activity of myeloperoxidase (a free radical-forming enzyme) has also been described, particularly in the expression of CD11b (a polymorphonuclear adhesion mediator molecule) and in the production of free radicals.²⁶ Furthermore, in porcine models of lung surgery, lidocaine infusions (1.5 mg/kg/hr) using a bolus (1.5 mg/kg) has been associated with reduced TNF- α ²⁷ and with inflammatory and apoptotic changes related to one lung ventilation.²⁷

Finally, it should be noted that lidocaine must be used with caution in patients with heart blocks and arrhythmias and in those with renal dysfunction and shock, because of the risk of systemic toxicity. The limitations of this case report include the few days of follow-up, the use of multi drug-therapy for analgesia and the limited evidence on the use of systemic lidocaine for analgesia currently available in the relevant literature.

Conclusion

Systemic administration of lidocaine (1mg/kg bolus plus infusion of 1 mg/kg/hr) for 48 hours was a useful alternative for achieving an adequate postoperative pain management in lung transplantation, since it allowed adequate analgesia and lung function recovery

with decreased use of opioids. This drug may be a component of multimodal analgesia in selected patients when other options fail; however, its routine use is not recommended.

Ethical considerations

The patient gave his informed written consent to report and publish this information.

Conflicts of interest

None stated by the authors.

Funding

None stated by the authors.

Acknowledgments

To Paola Lecompte for reviewing this case report before its submission.

References

1. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Radiology*. 2016;21(3):427-37. <http://doi.org/f8fzdg>.
2. Gottlieb J. Lung transplantation for interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):457-62. <http://doi.org/f6c7kc>.
3. Mesbah A, Yeung J, Gao F. Pain after thoracotomy. *BJA Education*. 2016;16(1):1-7. <http://doi.org/dsvd>.
4. Beloeil H, Sulpice L. Peri-operative pain and its consequences. *J Visc Surg*. 2016;153(6S):S15-8. <http://doi.org/f9dmkj>.
5. De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E, Congedo E. Analgesia in thoracic surgery: review. *Minerva Anestesiol*. 2009;75(6):393-400.
6. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain*. 1996;12(1):50-5. <http://doi.org/csg7wm>.
7. Blichfeldt-Eckhardt MR, Andersen C, Ørding H, Licht PB, Toft P. From acute to chronic pain after thoracic surgery: the significance of different components of the acute pain response. *J Pain Res*. 2018;11:1541-8. <http://doi.org/dsvf>.
8. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(1):170-180. <http://doi.org/dfbvbj>.
9. Richard C, Girard F, Ferraro P, Chouinard P, Boudreault D, Ruel M, et al. Acute postoperative pain in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(6):1951-5. <http://doi.org/dn4t2d>.
10. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Holman MW, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD009642. <http://doi.org/f7qrxs>.
11. Alzahrani T. Pain relief following thoracic surgical procedures : A Literature Review of the Uncommon Techniques. 2017;11(3):327-331. <http://doi.org/gbp4ts>.
12. Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD, Vadivelu N, Urman RD. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(1):59-79. <http://doi.org/dsvh>.
13. Matute-Crespo M, Montero-Matamala A. Avances farmacológicos en el manejo multimodal de la analgesia perioperatoria. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017;64(8):467-71. <http://doi.org/dsvj>.
14. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131-57. <http://doi.org/f786f5>.
15. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review. *JAMA Surg*. 2017;152(7):691-7. <http://doi.org/gbpv59>.
16. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2016;116(6):770-83. <http://doi.org/f8mj63>.
17. Cooke C, Kennedy ED, Foo I, Nimmo S, Speake D, Patterson HM, et al. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Tech Coloproctol*. 2019;23(1):15-24. <http://doi.org/dsvk>.
18. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*. 2017;126(4):729-37. <http://doi.org/dsvo>.
19. de Oliveira CMB, Issy AM, Sakata RK. Intraoperative Intravenous Lidocaine. *Rev Bras Anestesiol*. 2010;60(3):325-33. <http://doi.org/f2qjv4>.
20. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review. *World J Anesthesiol*. 2015;4(2):17-29. <http://doi.org/ggfwc9>.
21. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Education*. 2016;16(9):292-8. <http://doi.org/dsxn>.
22. Bill TJ, Clayman MA, Morgan RF, Gampper TJ. Lidocaine Metabolism: Pathophysiology, Drug Interactions, and Surgical Implications. *Aesthetic Surg J*. 2004;24(4):307-11. <http://doi.org/ft3r33>.
23. Aoki M, Okudaira K, Haga M, Nishigaki R, Hayashi M. Contribution of Rat Pulmonary Metabolism to the Elimination of Lidocaine, Midazolam, and Nifedipine. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(7):1183-8. <http://doi.org/bnbctj>.
24. Rogliani P, Calzetta L, Rendina EA, Massullo D, Dauri M, Rinaldi B, et al. The influence of propofol, remifentanil and lidocaine on the tone of human bronchial smooth muscle. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(3):325-31. <http://doi.org/dsvq>.
25. Serra MF, Anjos-Valotta EA, Olsen PC, Couto GC, Jurgilas PB, Cotias AC, et al. Nebulized lidocaine prevents airway inflammation, peribronchial fibrosis, and mucus production in a murine model of asthma. *Anesthesiology*. 2012;117(3):580-91. <http://doi.org/f37qg7>.
26. Schmid RA, Yamashita M, Ando K, Tanaka Y, Cooper JD, Patterson GA. Lidocaine reduces reperfusion injury and neutrophil migration in canine lung allografts. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(3):949-55. <http://doi.org/bxcmjb>.
27. Garutti I, Rancan L, Simón C, Cusati G, Sanchez-Pedrosa G, Moraga F, et al. Intravenous lidocaine decreases tumor necrosis factor alpha expression both locally and systemically in pigs undergoing lung resection surgery. *Anesth Analg*. 2014;119(4):815-28. <http://doi.org/f6g99s>.

Author Guidelines

The Revista de la Facultad de Medicina (Journal of the Faculty of Medicine) adheres to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals del International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

General guidelines

A. Submission of articles to the Revista de la Facultad de Medicina (Journal of the Faculty of Medicine)

Articles shall only be received at our OJS (Open Journal System) website (<http://goo.gl/rsVzGU>). Submission must include: article, metadata and complementary files (assignment of copyright <https://goo.gl/EfWPdX> and authorship responsibility <https://goo.gl/6zztk4>)

B. Languages of submission and language of publication

As of January 10, 2018 and in accordance with what the editorial of V65N2 (<https://goo.gl/HaZ37B>) states, all articles received shall begin a transition process for being published in English. In consequence, articles shall be received in English, Spanish and Portuguese, provided that the following terms are fulfilled:

I. Submissions in English

Articles written in English prior to its submission must be accompanied by a letter signed by an official translator or an English Language specialist (professional level) with a certified English language proficiency (C2) in which he or she states that the article has been reviewed or checked by him/her and that it complies with the minimum academic standards of language. Each submission will be reviewed and may be rejected if the journal staff concludes that it does not meet the minimum language requirements.

II. Submissions in Spanish and Portuguese

Authors shall attach (step 4 of the submission process) the **Publication in English Commitment Letter** (<https://goo.gl/4rhxxh>) signed by them in which they commit to translate the text into English, if the article is approved for publication. The project will be undertaken by one of the official translators of the journal, whose contact details will be provided by the Journal staff in a timely manner when the document reaches this stage of the process. Once the selected translator has received the payment (all of them will charge the same fee), the journal will be notified in order to submit the final ver-

sion of the article for translation, after being proofread. Such version will be reviewed and approved by both the authors and the Journal. Current translation rate is 120 Colombian pesos per original word to be translated (roughly 0.06 USD per word), the list of references will not be included in this service as it does not require to be translated. Exceptions will be considered for those authors who prove to experience difficulties regarding the payment of this service, for example, authors residing in countries such as Venezuela or Cuba due to the exchange rate in these countries.

C. Authorship

Those appointed as authors of articles submitted to our Journal must fully comply with the authorship criteria established in the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals del International Committee of Medical Journal Editors (ICJME), section II, subsections A and B (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>)

D. Structure of articles – General sections

In accordance with the ICJME recommendations, before submitting an article, authors must verify it has the following general structure (please, keep in mind that according to the type of article a specific structure will also be required, for further details please see Section E of these guidelines)

I. Title page:

1. Provide a title in the language in which the article is written
2. Provide a title in a second language (English or Spanish depending on which language is written the article)
3. Provide a short title no longer than 40 characters (including blank spaces)
4. All authors' full names and last names must be stated; their institutional affiliation must be identified with superscript Arabic numerals.
5. Institutional affiliation for each author must be presented without specifying positions, only institutions and sections/departments within them shall be included.
6. Provide the ORCID number for each author.
7. Complete contact details of the main author or the corresponding author must be provided (name, institutional address, telephone, city, country, email).
8. Word count: please state the total number of words that make up the article without taking into account words included in titles, abstracts, acknowledgments, tables, figures, and the list of references. The number of words

- must not exceed the maximum allowed for each the type of article (see Section F)
9. Number of figures and tables: please state the total number of tables and figures included in the article. The maximum numbers of tables and figures allowed is 6.

II. Abstract (in Spanish)

1. It must not exceed 200 words.
2. References must not be included.
3. In case of experimental studies, protocol (clinical trial) registry number must be included in the last line of the abstract, example: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/29791437>
4. Original research articles, review articles and short communications must have an abstract made up the following sections: "introduction", "objective", "materials and methods", "results" and "conclusions".
5. For case reports, abstracts shall be presented in accordance with the CARE checklist of information to include when writing a case report (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>), item 3, Abstract.
6. Keywords (in Spanish): Include 3 to 6 exact descriptors from DeCS Bireme (<http://decs.bvs.br/>).

III. Abstract

1. It must not exceed 200 words.
2. References must not be included.
3. In case of experimental studies, protocol (clinical trial) registry number must be included in the last line of the abstract, example: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/29791437>
4. Original research articles, review articles and short communications must have an abstract made up the following sections: "introduction", "objective", "materials and methods", "results" and "conclusions".
5. For case reports, abstracts shall be presented in accordance with the CARE checklist of information to include when writing a case report (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>), item 3, Abstract.
6. Keywords: Include 3 to 6 exact MeSH descriptors (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>).

IV. Introduction

The summarized rationale of the study must be included in this section. Furthermore, at the end of this section, the purpose of the study must be clearly stated. Only the references required to support the ideas depicted here are to be included.

V. Materials and methods

The type of study and the methodology used (sample identification, selection criteria, statistical methods, etc.) shall be described here. If the procedures performed during the study involved humans or animals, authors must explicitly state that they followed the ethical principles for medical research on humans of the Declaration of Helsinki (2013) and any other applicable national regulations, said documents must be duly

referenced. Additionally, it must be clearly expressed that the study was approved by the ethics committee of the institution or institutions where it was carried out, and the corresponding letter of approval from the ethics committee must be enclosed.

In case of experimental studies, registration of clinical trials in a public trials registry at or before the time of first patient enrollment as a condition of consideration for publication is mandatory. An example of a public trial registry can be found at <https://clinicaltrials.gov>. The clinical trial registration number must be included in the last line of the abstract.

VI. Results

The results obtained in the study must be presented in a logical and coherent way. Data can be shown in tables or figures, but not simultaneously in both. Avoid repeating the data presented in tables and figures within the body of the article, and do not combine the presentation of results with your discussion, as the latter has its own section.

VII. Discussion

In this section, results obtained in the study must be addressed without making a general review of the subject. Authors must only discuss the new and most relevant aspects presented by the study and the conclusions proposed from them. Limitations of the research and the agreement or disagreement of findings reported in the article with other studies on the subject, duly referenced, must be reported.

VIII. Conclusions

Conclusions must be related to the objectives of the study described in the "introduction" section. Do not draw conclusions that are not supported by the findings of your study or that are supported by a work that has not yet been finalized. If appropriate, create new hypotheses but present them as such. Propose your recommendations.

IX. Conflict of interests

Please state, based on the funding sources of the study or any other reason, whether the authors have a conflict of interest or not. Authors must complete and sign the Conflict of Interest Disclosure Form of the ICMJE (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms>) and attach it to the submission (step 4).

X. Funding

Please state if the study was funded by external sources and if they influenced its completion.

XI. Acknowledgment

Express your gratitude only to people and institutions that have contributed substantially to your work. Authors are responsible for acknowledging the people or institutions that could be recognized as contributors to the results of the work and its conclusions by the readers.

XII. Tables, figures and references

1. Tables

A maximum of 6 tables and/or figures is allowed. Tables shall be editable, have a title, be listed in order of appearance, be mentioned within the body of the article and be included immediately after the paragraph in which they are first mentioned. If abbreviations are used, they must be clarified in table footers. If a table already published is partially or totally reproduced, the corresponding reference must be added and a letter of permission for its reproduction must be attached. If a table is created by the authors, the legend "Source: own elaboration." must be included.

2. Figures

A maximum of 6 tables and/or figures is allowed. Figures must be editable and have a minimum 72 dpi resolution. Figures include any type of illustration other than tables (graphics, x-rays, photographs, etc.) and must be listed in order of appearance. Every figure shall be mentioned within the body of the article and included immediately after the paragraph in which it is first mentioned. If abbreviations are used, they must be clarified in figure footers. Titles and legends must not be included in the figure but below it. If a figure already published is partially or totally reproduced, the corresponding reference must be added and a letter of permission for its reproduction must be attached. If a table is created by the authors, the legend "Source: own elaboration." must be included.

Please refrain from including any description in figures footers, such explanations shall only be included in the main text of the article.

XIII. References

Both in-text and end references must conform strictly to the Vancouver style adopted by the ICMJE in its recommendations. References must be introduced in order of appearance and identified by Arabic numerals in parentheses, without superscripts, at the end of the sentence or paragraph where they are alluded to. For a complete guide on the Vancouver system, please go to <https://goo.gl/XdCdmS> or <https://goo.gl/8DJ5Er>.

E. Type of articles accepted – Specific structure

In addition to the general structure described above, each type of article must meet the following requirements:

I. Editorial

An editorial is a paper written by the editor, by a member of the Editorial Board or by a guest researcher on orientations in the subject domains of the journal.

The maximum number of words allowed for Editorials, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 1000.

II. Original research

Original research articles are papers that present in detail the original results of both research projects already finished and biomedical researches. It is an unpublished text that

provides new information on specific aspects, as well as relevant contributions to scientific knowledge.

Original research articles shall have a structured abstract and must comply with the general structure for writing articles required by the Revista de la Facultad de Medicina (see Section D).

If the procedures performed during the study involved humans or animals, authors must explicitly state that they followed the ethical principles for medical research on humans of the Declaration of Helsinki (2013) and any other applicable national regulations, said documents must be duly referenced. Additionally, it must be clearly expressed that the study was approved by the ethics committee of the institution or institutions where it was carried out, and the corresponding letter of approval from the ethics committee must be enclosed.

In case of experimental studies, registration of clinical trials in a public trials registry at or before the time of first patient enrollment as a condition of consideration for publication is mandatory. An example of a public trial registry can be found at <https://clinicaltrials.gov>. The clinical trial registration number must be included in the last line of the abstract, for example: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791437>

Articles reporting results of clinical trials in "Materials and methods" must include a data sharing statement that complies with the provision of the ICMJE recommendations, Section II, Subsection L, paragraph ii (Data Sharing).

The maximum number of words allowed for Original Research articles, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 3500.

III. Short communication

It's a brief article reporting final, partial or preliminary original results of a technologic or scientific research that usually requires a rapid dissemination.

Short communications shall have a structured abstract (in English and Spanish) and must comply with the general structure for writing articles required by the Revista de la Facultad de Medicina (see Section D).

If the procedures performed during the study involved humans or animals, authors must explicitly state that they followed the ethical principles for medical research on humans of the Declaration of Helsinki (2013) and any other applicable national regulations, said documents must be duly referenced. Additionally, it must be clearly expressed that the study was approved by the ethics committee of the institution or institutions where it was carried out, and the corresponding letter of approval from the ethics committee must be enclosed.

The maximum number of words allowed for Short communications, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 1500.

IV. Systematic Review

Review articles are the result of a research where the results of published or unpublished researches on a field of science or technology are analyzed, systematized and integrated in order to report development trends and the progresses that have been made in the field the review addresses. This type of paper is characterized by a careful literature systematic review

of at least 50 references.

- Only systematic reviews are to be submitted. Narrative or literature reviews will not be accepted anymore, unless the editor asks authors to submit this type of article to start the publication process
- Systematic reviews shall have a structured abstract and must comply with the general structure for writing articles required by the Revista de la Facultad de Medicina (see Section D).
- At least 50 references shall be included.
- Systematic reviews must strictly comply with all the items established in the PRISMA checklist: <http://prisma-statement.org/PRISMASTatement/Checklist>
- Systematic reviews must comply with the following structure: Introduction, Materials and methods, Results (where the PRISMA based studies selection flowchart (<https://goo.gl/hD7PWq>) should be included), Discussion and Conclusions, this in line with the structure established in the PRISMA checklist: <http://prisma-statement.org/PRISMASTatement/Checklist>

The maximum number of words allowed for Systematic reviews, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 4000.

V. Reflection paper

When writing reflection papers authors shall present the results of a research from their analytical, interpretative or critical perspective on a specific topic and using original sources. Essays and reflection papers on topics related to medicine and health areas are to be included in this section.

Reflection papers must have the following structure: "Introduction", "other sections of the article", "conclusions".

The maximum number of words allowed for Reflection papers, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 3500.

VI. Case report

A case report is an article where the results of a study on a particular situation are presented in order to make known the technical and methodological experiences considered in a specific case. It includes a brief review of the literature related to the condition being reported.

Case reports submitted to the Journal must follow all the items of the CARE checklist for writing case reports (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>).

When submitting a case report, the informed consent signed by the patient(s), or legal representative(s), whose data and/or experience was used for writing the report must be uploaded as a supplementary file in step 4 of the submission process.

The maximum number of words allowed for Case reports, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 2000.

VII. Letter to the editor

A document presenting critical, analytical or interpretative stances on documents published in the Journal that, in the opinion of the Editorial Board, constitute an important contribution to the subject discussion by the scientific community of reference.

The maximum number of words allowed for Letters to the editor, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 1000.

F. Assignment of rights, responsibility of authorship and translation commitment letter

All submissions must be accompanied by the assignment of rights, responsibility of authorship and translation commitment letter forms, duly completed and signed by all authors. The forms are available in <https://goo.gl/EfWPdX>, <https://goo.gl/6zztk4> and <https://goo.gl/4rhxxh>, respectively. These forms can be loaded during step 4 of the submission.

G. Similarity and plagiarism report

Once received, articles will be analyzed, using the TurnItIn Software, to generate a similarity and plagiarism report. If the article exceeds 15% of similarity, and if said similarity is not derived from a thesis (be aware this report does not take into account references and less than 7 words matches), it will be sent back to the authors for modification or rejected as appropriate.

H. Ethics and transparency

The Revista de la Facultad de Medicina accepts and adheres to the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" issued by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (www.icmje.org) and to the guidelines established by the Equator (Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research) Network (<http://www.equator-network.org/>) and the Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/>) in order to guarantee the quality of scientific publications, their transparency, integrity and respect for the ethical principles that govern biomedical research. In consequence, the works sent to the Journal must be adjusted to these guidelines.

When procedures have been carried out on humans or animals, the ethical principles for medical research on humans of the Declaration of Helsinki 2013 (<https://goo.gl/C5BPI3>) and any other applicable national regulations must be explicitly stated and duly referenced. Additionally, the study must be approved by the ethics committee of the institution or institutions where it was carried out, and the respective letter of approval issued by the ethics committee must be enclosed.

If personal images or data are used during the study, the identity and the privacy of the people involved must be protected by editing the images included in the article and using terms and conventions to refer to their data or names.

The articles (or important parts of them) sent to the Revista de la Facultad de Medicina must be unpublished documents that do not correspond to translations or adaptations of other sources already published. By submitting the article together with the assignment of rights (<https://goo.gl/EfWPdX>) and authorship responsibility (<https://goo.gl/6zztk4>) forms duly completed, the authors state that:

1. They grant an exclusive license to publish and reproduce their work to the Revista de la Facultad de Medicina in

- case the article is accepted.
2. They assume full responsibility for the content of the document, as well as legal and moral responsibility to ensure that matters relating to the accuracy or integrity of any part of the article are properly investigated and resolved.
 3. The document has not been previously published under any modality, has not been submitted to another journal and that it will not be sent to other journals while waiting for acceptance or rejection.
 4. They accept that the Journal reserves the right to make modifications to the original text during the proofreading and layout processes and to only accept the changes suggested by the authors that the journal team considers pertinent.

Submission Preparation Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

1. The article (or most of it) has not been published, is not in the process for publication in another journal and will not be sent to other journals while waiting for acceptance or rejection.
2. The text is typed and double-spaced on letter-sized sheets, with margins of 2.5x2.5x2.5x2.5, and 12-point Verdana font. Unless the paper is an Editorial or Letter to the Editor, its writing style does not use any first person (plural or singular) form of conjugation.
3. The maximum limit of words allowed by the journal has been preserved, excluding the abstracts, tables, figures and references: 4 000 for "Systematic Reviews"; 3 500 for "Literature reviews", "Original Research" and "Reflection articles"; 2 000 for "Case Reports", and 1 000 for "Letter to the Editor" and "Editorial".
4. An abstract in Spanish and one in English, of maximum 200 words each, have been included. Three to six keywords were added, both in Spanish and English, taken from the DeCS and MeSH descriptors, respectively.
5. All the indications for the submission of articles, as established in the "Guidelines for authors", have been met. In case of breaching 4 or more items, the article will be rejected.
6. The article is organized according to the structure required for each type of article, as established in the "Guidelines for authors".
7. The references strictly follow the Vancouver style, as required by the journal, and were chosen as recommended in the "Guidelines for authors", including DOI where applicable. For further examples, please visit <https://goo.gl/XdCdmS>.
8. References include all material published in widely circulated journals, books, official information available online and other types of information that can be cited according to the Vancouver system. Abstracts of papers presented at congresses or symposia can only be referenced when they are published in widely circulated journals.
9. If this study involved humans or experimental animals, the "Materials and methods" section explicitly states that the applicable international ethical standards were met and that the study was approved by the ethics committee

of the institution or institutions where it was made. The respective letter of approval issued by the ethics committee is enclosed.

10. The tables and figures are editable, respect the maximum allowed (6) and were made considering the amount of data they contain and the parameters established in the "Guidelines for authors".
11. If tables or figures already published are reproduced, written authorization of their authors or copyright owners is attached, as appropriate.
12. Photographs, figures (x-rays, etc.) and data respect the anonymity and privacy of the people involved.
13. Metadata (author contact details, title, abstract, keywords, references, etc.) are duly entered in step 2 of the submission.
14. The assignment of rights (<https://goo.gl/EfWPdX>), authorship responsibility (<https://goo.gl/6zztk4>) and translation commitment letter (<https://goo.gl/4rhxxh>) forms were completed and signed by all the authors to be loaded in step 4.

Copyright Notice

Copyright

Authors must agree to transfer to the Revista de la Facultad de Medicina the copyright of the articles published in the Journal. The publisher has the right to use, reproduce, transmit, distribute and publish the articles in any form. Authors will not be able to permit or authorize the use of their published paper without the written consent of the Journal.

The letter of copyright transfer and the letter of authorship responsibility must be submitted along with the original paper through the Journal OJS platform. These files are available in <https://goo.gl/EfWPdX> y <https://goo.gl/6zztk4> and must be uploaded in step 4 (supplementary files).

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. Authors retain copyright and grant the journal right of first publication with the work simultaneously licensed under a Creative Commons Attribution License that allows others to share the work with an acknowledgement of the work's authorship and initial publication in this journal.
2. Authors are able to enter into separate, additional contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the journal's published version of the work (e.g., post it to an institutional repository or publish it in a book), with an acknowledgement of its initial publication in this journal.
3. Authors are permitted and encouraged to post their work online (e.g., in institutional repositories or on their website) prior to and during the submission process, as it can lead to productive exchanges, as well as earlier and greater citation of published work (See The Effect of Open Access).

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal site will be used exclusively for the stated purposes of this journal and will not be made available for any other purpose or to any other party.

Directrices para autores/as

La Revista de la Facultad de Medicina (RFCM) se adhiere a las "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals del International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

A. Envío de artículos a la Revista de la Facultad de Medicina

Solo se recibirán artículos a través del portal OJS (Open Journal System) en el link <http://goo.gl/rsVzGU>, donde se deberá realizar el envío completo: artículo, ingreso de todos sus metadatos y archivos complementarios (cesión de derechos <https://goo.gl/EfWPdX> y responsabilidad de autoría <https://goo.gl/6zztk4>)

B. Idiomas de recepción e idioma de publicación

A partir del 10 de enero de 2018 y de acuerdo con en el editorial del V65N2 (<https://goo.gl/HaZ37B>), se empezará un proceso de transición de publicación en inglés, por lo cual se recibirán artículos en inglés, español y portugués siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

I. Envío en inglés

Deberá ir acompañado de una carta firmada por traductor oficial o personal especializado (certificado este último con nivel C2 en inglés) en la que afirme que ha escrito o ha revisado el artículo y que el mismo cumple con las reglas de redacción de dicho idioma. Todo envío será revisado de forma y de concluirse que no cumple con los requisitos mínimos de idioma, será rechazado.

II. Envíos en español y portugués

Los autores adjuntarán firmado el oficio de compromiso de publicación en inglés (<https://goo.gl/4rhxxh>) en el que, siempre que el artículo apruebe el proceso editorial de publicación, se comprometen a traducirlo al inglés con uno de los traductores oficiales de la revista, cuyos datos les serán suministrados. Este proceso estará a cargo de la Revista y los detalles se informarán cuando documento llegue a esta etapa del proceso. Una vez los autores realicen el pago al traductor seleccionado (quienes manejarán una misma tarifa), este último informará a la revista para proceder al envío final del artículo con corrección de estilo para realizar su traducción al inglés, versión que revisarán y aprobarán los autores y la revista. La tarifa actual de la traducción es de 120 pesos colombianos por palabra original traducida (aproximadamente 0.06 usd por palabra), no se contará la lista de referencias para estos efectos. Se tendrán en cuenta excepciones para

quienes demuestren dificultades para el pago de este servicio, por ejemplo autores que residan en países como Venezuela o Cuba debido a la compleja tasa cambiaria.

C. Autoría

Quienes figuren como autores de los artículos enviados deberán cumplir en su totalidad con los criterios de autoría establecidos en Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals del International Committee of Medical Journal Editors (ICJME), sección II, subsecciones A y B, <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.

D. Presentación del artículo - Secciones generales

De acuerdo a las recomendaciones de ICJME los artículos deben cumplir con la siguiente estructura general (según el tipo de artículo se requerirá una estructura específica, al respecto ver la sección F de estas indicaciones):

I. Página de portada

1. Título en el idioma en que se presente el artículo (Español, Inglés, Portugués)
2. Título en segundo idioma (inglés o español según idioma de presentación del artículo)
3. Título corto que no exceda 40 caracteres contando espacios (inglés y español).
4. Nombres completos de autores con filiación identificada por número arábigo en superíndice
5. Filiación completa de cada autor sin especificar cargos, solo instituciones y secciones dentro de las mismas
6. Identificación ORCID de cada autor. Esta información también debe incluirse en los metadatos del envío (paso 2 del envío en el portal OJS).
7. Correspondencia completa del autor principal (nombre, dirección institucional, teléfono, ciudad, país, correo electrónico).
8. Recuento de palabras: indique el número total de palabras en el texto sin tener en cuenta las palabras de títulos, resúmenes, agradecimientos, tablas y figuras, ni listado de referencias. El número de palabras no debe exceder el máximo permitido según tipo de artículo (ver Sección E)
9. Número de figuras y tablas: indique el número total de tablas y figuras en el artículo. No debe exceder el máximo permitido: 6.

II. Resumen

1. No debe superar las 200 palabras.

2. No debe incluir referencias.
3. En caso de estudios experimentales, incluir el registro del protocolo (ensayo clínico) en la última línea del resumen, ejemplo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2979143/>
4. Para Investigación original, Artículo de revisión, y Comunicación breve debe estructurarse en "Introducción", "objetivo", "materiales y métodos", "resultados", "conclusiones".
5. Para reportes de caso debe estructurarse de acuerdo con los lista de comprobación CARE para presentación de reportes de caso (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>), ítem 3 Resumen.
6. Palabras clave: Incluir 3 a 6 descriptores exactos que se encuentren DeCS Bireme (<http://decs.bvs.br/>).

III. Abstract

1. No debe superar las 200 palabras.
2. No debe incluir referencias.
3. En caso de estudios experimentales, incluir el registro del protocolo (ensayo clínico) en la última línea del resumen, ejemplo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2979143/>
4. Para Investigación original, Artículo de revisión, y Comunicación breve debe estructurarse en "Introduction", "objective", "materials and methods", "results", "conclusion".
5. Para reportes de caso debe estructurarse de acuerdo con los lista de comprobación CARE para presentación de reportes de caso (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>), ítem 3 Resumen.
6. Keywords: Incluir 3 a 6 descriptores exactos que se encuentren en MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).

IV. Introducción

Sintetice la racionalidad del estudio y, al final de esta sección, indique el objetivo del mismo. Cite solo las referencias estrictamente necesarias.

V. Materiales y métodos

Describa el tipo de estudio y la metodología empleada en la realización del artículo (identificación de la muestra, criterios de selección, métodos estadísticos, etc.). Si se realizaron procedimientos en seres humanos o animales debe expresarse de forma explícita que se respetaron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki (2013) y cualquier otra normativa nacional que aplique, debidamente referenciadas, y que el estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución o instituciones donde fue realizado, acompañando el envío con la respectiva carta de aprobación por parte del comité de ética. En caso de estudios experimentales se requiere que el protocolo del estudio (ensayo clínico) haya sido registrado previamente en una base de datos de registro de protocolos, se sugiere consultar <https://clinicaltrials.gov>, Incluir el registro en la última línea del resumen.

VI. Resultados

Presente de forma lógica y coherente los resultados obtenidos. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero

no de forma simultánea en ambas. Evite repetir en el texto los datos presentados en tablas y figuras y no combine la presentación de los resultados con su discusión, pues esta última tiene su propia sección.

VII. Discusión

Aborde los resultados obtenidos en el estudio sin realizar una revisión del tema en general. Discuta únicamente sobre los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones propuestas a partir de los mismos. Indique las limitaciones de la investigación y las concordancias o discordancias de sus hallazgos con los obtenidos en otros estudios sobre el tema, debidamente referenciados.

VIII. Conclusiones

Deben estar relacionadas con los objetivos del estudio que fueron descritos en "introducción". No formule conclusiones que no estén respaldadas por los hallazgos del estudio o que se apoyen en otros trabajos aún sin finalizar. Si lo considera pertinente, plantee nuevas hipótesis pero califíquelas como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

IX. Conflicto de intereses

Indique si a partir de la financiación del estudio o por otro motivo los autores presentaron o no conflicto de intereses en la realización del artículo. Debe diligenciar el formato de divulgación de conflicto de intereses del ICJME (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms>) y adjuntarse como archivo complementario (paso 4 del envío).

X. Financiación

Señale si el estudio contó con financiación externa y si esta influenció su realización.

XI. Agradecimientos

Agradezca solo a personas e instituciones que hayan contribuido sustancialmente a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo a los resultados del trabajo y sus conclusiones.

XII. Tablas, figuras y referencias

1. Tablas

Deben ser editables. Se permitirá un máximo de 6 tablas y/o figuras. Deberán tener título, enumerarse en orden de aparición, mencionarse en el texto e incluirse inmediatamente después del párrafo en que son nombradas. Si se utilizan abreviaturas han de ser aclaradas en forma de pie de tabla. Si una tabla ya publicada es reproducida parcial o totalmente indíquelo referenciándolo y adjuntando en el envío carta de permiso para la reproducción de la misma. Si una tabla es creación de los autores indíquelo con la leyenda Fuente: elaboración propia.

2. Figuras

Deben ser editables y tener una resolución mínima de 30 dpi. Denomine como figura cualquier tipo de ilustración que no sea tabla (gráficos, radiografías, fotografías, etc.) y enumérelas en orden de aparición. Toda figura deberá mencionarse en el texto e incluirse inmediatamente después del párrafo en que es nombrada. Si se utilizan abreviaturas, las mismas tienen que ser aclaradas en forma de pie de figura. Los títulos y leyendas no deben aparecer en la figura, sino abajo de la misma. Si una figura ya publicada es reproducida parcial o totalmente indíquelo referenciándolo y adjuntando en el envío carta de permiso para la reproducción de la misma. Si una figura es creación de los autores indíquelo con la leyenda Fuente: elaboración propia.

No incluir descripciones en los pies de figura, estas explicaciones deben incluirse en el cuerpo del documento.

XII. Referencias

La citación de referencias, tanto in texto como en el listado final, debe ajustarse estrictamente al formato Vancouver aprobado por el ICJME en sus recomendaciones. La enumeración debe realizarse en orden de aparición y debe identificarse mediante números arábigos entre paréntesis, sin superíndice, ubicados al final de la frase o párrafo en donde se les alude. Para una guía sobre el sistema Vancouver ir a <https://goo.gl/XdCdmS> o <https://goo.gl/8DJ5Er>.

E. Tipos de artículo, estructura y máximo de palabras

Además de la estructura general antes descrita, cada tipo de artículo debe cumplir con los siguientes requisitos:

I. Editorial

Documento escrito por el editor, un miembro del Comité Editorial o un investigador invitado sobre orientaciones en las áreas de especialidad de la revista.

Máximo permitido de palabras 1000, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias.

I. Investigación original

Artículo que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos de investigación ya terminados, así como de investigaciones biomédicas. Es un trabajo inédito que aporta nueva información sobre aspectos específicos y contribuye de manera relevante al conocimiento científico.

Debe incluir resumen estructurado y cumplir con la estructura general requerida por la revista (ver Sección D).

Si se realizan estudios en o con datos de seres humanos o animales deben haberse tenido en cuenta los principios éticos de investigación de la Declaración de Helsinki y la normativa nacional que aplique (debidamente referenciadas), indicar que fue aprobado por comité de ética institucional y acompañar el envío con la carta de aprobación por parte de dicho comité.

En caso de estudios experimentales se requiere que el protocolo del estudio haya sido registrado previamente en una base de datos de registro de protocolos, se sugiere consultar <https://clinicaltrials.gov>, Incluir el registro en la última

línea del resumen, ejemplo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791437>.

Si la investigación reporta resultados de ensayos clínicos debe incluirse (en materiales y métodos) una declaración sobre la divulgación de datos que cumpla con lo establecido por en las recomendaciones del ICMJE, Sección III, Subsección L, literal ii (Data Sharing).

Máximo permitido de palabras 3500, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

III. Comunicación breve

Documento breve que presenta resultados originales finales, preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica que, por lo general, requiere de una pronta difusión.

Debe incluir resumen estructurado y cumplir con la estructura general requerida por la revista (ver Sección D).

Si se realizan estudios en o con datos de seres humanos o animales deben haberse tenido en cuenta los principios éticos de investigación de la Declaración de Helsinki y la normativa nacional que aplique (debidamente referenciadas), indicar que fue aprobado por comité de ética institucional y acompañar el envío con la carta de aprobación por parte de dicho comité.

Máximo permitido de palabras 1500, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

IV. Artículo de revisión sistemática:

Documento resultado de una investigación donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o en prensa sobre un tema específico con el fin de dar cuenta de los avances y tendencias de desarrollo en este campo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión sistemática de la literatura médica de por lo menos 50 referencias.

- Solo se aceptarán revisiones sistemáticas. Las revisiones narrativas no serán aceptadas, a menos que exista invitación previa por parte del Editor para su presentación a proceso de publicación
- La revisión sistemática debe incluir resumen estructurado y cumplir con la estructura general requerida por la revista (ver Sección D)
- Mínimo de referencias a incluir: 50
- Debe cumplir estrictamente con todos los ítems de la lista de comprobación PRISMA: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist>
- Debe estructurarse en Introducción, Materiales y métodos, Resultados (donde debe incluirse el fluograma formato PRISMA <https://goo.gl/hD7PWq>), Discusión y conclusiones, esto en línea con la estructura de la lista de comprobación PRISMA: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist>
- Máximo permitido de palabras: 4000, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

V. Artículo de reflexión

Documento que presenta los resultados de una investigación, desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico en el que se recurre a fuentes

originales. En esta sección también se incluyen aquellos ensayos y artículos de reflexión sobre temáticas relacionadas con la medicina y el área de la salud.

Deberá estructurarse en "Introducción", "texto del artículo", "conclusiones". Máximo permitido de palabras 3500, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

VI. Reporte de caso

Documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer las experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico; incluye una revisión breve de la literatura relevante.

La estructura y presentación de los reportes de caso deben cumplir todos los ítems del checklist de los lineamientos CARE (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>) para presentación de casos.

El envío debe estar acompañado del consentimiento informado del o los pacientes o sus representantes objeto del caso (paso 4 del envío, archivos complementarios)

Máximo permitido de palabras 2000, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

VII. Carta al editor

Texto en el que se expresan posiciones críticas, analíticas o interpretativas sobre los documentos publicados en la Revista que, a juicio del Comité Editorial, constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia.

No requiere estructura.

Máximo permitido de palabras 1000, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

F. Formatos de cesión de derechos, responsabilidad de autoría y compromiso de traducción

Todo envío deberá ir acompañado de los oficios cesión de derechos, responsabilidad de autoría y compromiso de traducción debidamente diligenciados y firmados por todos los autores, los cuales están disponibles para descarga en <https://goo.gl/EfWPdX>, <https://goo.gl/6zztk4> y <https://goo.gl/4rhxxh>, respectivamente. Dichos oficios podrán cargarse en el paso 4 del envío.

G. Informe de similitud y plagio

Una vez recibidos, los artículos serán analizados con el Software TurnItin, donde se generará un informe de similitud y plagio, en caso de superar 15% de similitud y no derivarse de un trabajo de grado o tesis de postgrado dicha similitud (no se tienen en cuenta referencias ni coincidencias menores a 7 palabras), el artículo será devuelto para modificación o rechazado según sea el caso.

H. Declaración de ética y transparencia

La Revista de la Facultad de Medicina acepta y se adhiere a las "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (www.icmje.org)

y a los lineamientos establecidos por Equator (Enhancing the Quality and Transparency Of health Research) Network (<http://www.equator-network.org/>) y por el Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/>) con el fin de garantizar la calidad de las publicaciones científicas, su transparencia, integridad y debido respeto de los principios éticos que rigen la investigación biomédica. De acuerdo a lo anterior, los trabajos enviados a la Revista de la Facultad de Medicina se deben ajustar a dichos lineamientos.

Además, cuando se hayan realizado procedimientos en seres humanos o animales debe expresarse de forma explícita que se respetaron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de 2013 (<https://goo.gl/C5BPI3>) y cualquier otra normativa nacional que aplique, debidamente referenciadas, y que el estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución o instituciones donde fue realizado, acompañando el envío con la respectiva carta de aprobación por parte del comité de ética.

En caso de utilizarse imágenes o datos personales en la realización del estudio se debe proteger la identidad y privacidad de estas personas mediante la edición de las imágenes incluidas en el artículo y el uso de términos y convenciones para referirse a sus datos o nombres.

Los artículos (o partes importantes de los mismos) enviados a la Revista de la Facultad de Medicina deben ser documentos inéditos que no corresponden a traducciones ni a adaptaciones de otras fuentes ya publicadas. Al enviarlo junto con los oficios de cesión de derechos de publicación (<https://goo.gl/EfWPdX>) y de responsabilidad de autoría (<https://goo.gl/6zztk4>) debidamente diligenciados, los autores expresan que:

1. Ceden los derechos de publicación y reproducción de su trabajo a la Revista de la Facultad de Medicina en caso de aprobar el proceso editorial.
2. Asumen total responsabilidad del contenido del documento, así como la responsabilidad legal y moral sobre el mismo para garantizar que los asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte del mismo sean apropiadamente investigados y resueltos.
3. El documento no ha sido previamente publicado bajo ninguna modalidad, no se encuentra en proceso con otra publicación y no se enviará a otras revistas mientras cursa el proceso editorial en espera de su aceptación o rechazo.
4. Aceptan que la Revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma al texto original en las etapas de corrección de estilo y de diagramación y de solo aceptar aquellos cambios sugeridos por los autores que el equipo de la revista considere pertinentes.

Lista de comprobación para la preparación de envíos

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. El artículo (o la mayor parte) es inédito, no está en proceso de publicación en otra revista y no se enviará a otras publicaciones mientras cursa el proceso editorial en espera de su aceptación o rechazo.

2. El texto está escrito a doble espacio en hojas tamaño carta márgenes 2.5x2.5x2.5x2.5, letra Verdana 12 puntos. No está escrito en primera persona (singular o plural), si no se trata de una carta al editor o editorial.
3. Respeta el límite máximo de palabras permitido por la revista, sin contar resúmenes, tablas, figuras y referencias: 4 000 para "Revisión sistemática", 3 500 para "Revisión de la literatura", 3 500 para "Investigación Original" y "Artículo de reflexión"; 2 000, para "Reporte de caso" y 1 000 para "Carta al Editor" y "Editorial".
4. Incluye un resumen en español y uno en inglés de máximo 200 palabras cada uno. Se indican 3 a 6 palabras claves, tanto en español, como en inglés, tomadas de los descriptores DeCS y MeSH, respectivamente.
5. Cumple con todas las indicaciones para la presentación y envío de artículos informadas en las "Directrices para autores". En caso de incumplir 4 o más ítems el artículo será rechazado.
6. Está organizado de acuerdo con las estructura exigida para cada artículo y establecida en las "Directrices para autores".
7. Las referencias están ajustadas estrictamente al formato Vancouver exigido por la revista y se eligieron según se recomienda en las "Directrices para autores", incluyendo DOI en los casos que dicho identificador exista. Pueden verse ejemplos en el siguiente link: <https://goo.gl/XdCdmS>.
8. Incluye como referencias material publicado en revistas de circulación amplia, en libros, información oficial disponible en línea y otros tipos de información citable según el sistema Vancouver. Los resúmenes de trabajos presentados en congresos o simposios solo pueden referenciarse cuando estén publicados en revistas de circulación amplia.
9. Si este estudio comprometió seres humanos o animales de experimentación, en "Materiales y métodos" se ha expresado explícitamente que se cumplieron las normas éticas exigidas a nivel internacional y que el mismo fue aprobado por el comité de ética de la institución o instituciones donde fue realizado, acompañando el envío con la respectiva carta de aprobación por parte del comité de ética.
10. Las tablas y figuras son editables, respesan el máximo permitido de 6 y fueron realizando considerando la cantidad de datos que contienen y los parámetros establecidos en las "Directrices para autores".
11. Si se reproducen tablas o figuras ya publicadas se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
12. Las fotografías, figuras (radiografías, etc.) y datos respetan el anonimato y privacidad de las personas involucradas en ellas.
13. Todos los metadatos del envío (datos de autores, título, resumen, palabras clave, referencias, etc.) son debidamente ingresados en el paso 2 del envío.
14. Se cuenta con los formatos de cesión de derechos (<https://goo.gl/EfWPdX>), de responsabilidad de autoría (<https://goo.gl/6zztk4>) y de compromiso de traducción (<https://goo.gl/4rhxxh>) diligenciados por completo y firmados por todos los autores para ser cargados en el paso 4 del envío.

Aviso de derechos de autor/a

Derechos de autor

Los autores deben aceptar transferir a la Revista de la Facultad de Medicina los derechos de autor de los artículos publicados. La editorial tiene el derecho del uso, reproducción, transmisión, distribución y publicación en cualquier forma o medio. Los autores no podrán permitir o autorizar el uso de la contribución sin el consentimiento escrito de la revista. Estos archivos están disponibles en <https://goo.gl/EfWPdX> y <https://goo.gl/6zztk4> y deben cargarse en el paso 4 del envío OJS (archivos complementarios).

La carta de cesión de derechos de autor y la de responsabilidad de autoría deben ser entregadas junto con el original.

Aquellos autores/as que tengan publicaciones con esta revista, aceptan los términos siguientes:

1. Los autores/as conservarán sus derechos de autor y garantizarán a la revista el derecho de primera publicación de su obra, el cuál estará simultáneamente sujeto a la Licencia de reconocimiento de Creative Commons que permite a terceros compartir la obra siempre que se indique su autor y su primera publicación esta revista.
2. Los autores/as podrán adoptar otros acuerdos de licencia no exclusiva de distribución de la versión de la obra publicada (p. ej.: depositarla en un archivo telemático institucional o publicarla en un volumen monográfico) siempre que se indique la publicación inicial en esta revista.
3. Se permite y recomienda a los autores/as difundir su obra a través de Internet (p. ej.: en archivos telemáticos institucionales o en su página web) antes y durante el proceso de envío, lo cual puede producir intercambios interesantes y aumentar las citas de la obra publicada. (Véase El efecto del acceso abierto).

Declaración de privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

Cuerpo Directivo

Dolly Montoya	Rector
Pablo Enrique Abril Contreras	Vicerrector General
Gustavo Buitrago Hurtado	Vicerrector de Investigación y Extensión
Carlos Augusto Hernández Rodríguez	Vicerrector Académico
Carmen Alicia Cardozo de Martínez	Secretaria General
Jaime Franky Rodríguez	Vicerrector de Sede
Edgar Cortes Reyes	Secretario de Sede
Carlos Eduardo Cubillos Peña	Director Académico

Facultad de Medicina

Cuerpo Directivo

José Ricardo Navarro Vargas	Decano
Javier Eslava Schmalbac	Vicedecano de Investigación
José Fernando Galván Villamarín	Vicedecano Académico
Silvia Cristina Duarte Torres	Directora de Bienestar
María Fernanda Lara Díaz	Secretario de Facultad
Vivian Marcela Molano Soto	Coordinadora Unidad de Publicaciones

Universidad Nacional de Colombia
Ciudad Universitaria • Carrera 30 No. 45-03 • Bogotá D. C., Colombia
Facultad de Medicina • Edificio 471 • Oficina 225
Teléfonos: 316 5145 / 316 5000 ext. 15161 • Bogotá, D. C., Colombia
• <http://www.unal.edu.co>
• revista_fmbog@unal.edu.co
• <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed>