

# ISUB

ENERO - JUNIO DE 2020 VOL. 7 NRO. 1

La Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá,  
está indizada a texto completo en:





Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá  
Vol. 7 Nro. 1 Enero - Junio 2020 - Tunja, Colombia

ISSN: 2389-7325

ISSN: 2539-2018 (En línea)

Periodicidad Semestral - Ediciones Universidad de Boyacá

### **POLÍTICA EDITORIAL**

La Revista Investigación en Salud de la Universidad de Boyacá (ISUB), es una revista científica de publicación semestral arbitrada (modalidad doble ciego), la cual se encarga de publicar artículos científicos derivados de trabajos de investigación y/o académicos Nacionales e Internacionales con el fin de contribuir a aportar conocimientos del área de la salud, para la formación y actualización científica de sus lectores.

### **PÚBLICO OBJETIVO**

La Revista está dirigida a profesionales, investigadores, docentes y estudiantes de Ciencias de la Salud.

### **PROPIEDAD INTELECTUAL**

Los autores ceden a la Revista Investigación en Salud de la Universidad de Boyacá, los derechos de autor y propiedad intelectual, derechos de copia en todas las formas y medios conocidos. En caso de no ser publicado el artículo, la Universidad de Boyacá accede a retornar los derechos enunciados a los autores. La evidencia científica, el conflicto de intereses y el contenido de los documentos son de responsabilidad exclusiva y única de los autores.

### **DIRECTIVOS UNIVERSIDAD DE BOYACÁ**

#### **Presidente Emérito**

Dr. Osmar Correal Cabral

#### **Presidenta**

Dra. Rosita Cuervo Payeras

#### **Rector**

Ing. MSc. Andrés Correal Cuervo

#### **Vicerrector Académico**

Ing. MSc. Rodrigo Correal Cuervo

#### **Vicerrector Desarrollo Institucional**

C.S. Mg. Ethna Yanira Romero Garzón

#### **Vicerrectora Investigación, Ciencia y Tecnología**

Ing. Mg. Claudia Patricia Quevedo Vargas

#### **Vicerrector Administrativo y de Infraestructura**

Dr. Camilo Correal C.

#### **Editora**

Mg. Sandra Helena Suescún Carrero

### **SOLICITUD DE CANJE**

Politeca - Universidad de Boyacá  
Carrera 2a. Este Nro. 64 - 169  
Teléfono: +57 8 7 45 0000 Ext. 7300  
Correo: politeca@uniboyaca.edu.co  
Tunja, Boyacá - Colombia

## INFORMACIÓN Y CORRESPONDENCIA

Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad de Boyacá  
Correo: revcis@uniboyaca.edu.co  
Teléfono: +57 8 7 45 0000 Ext. 1107  
<http://revistasdigitales.uniboyaca.edu.co/index.php/rs/issue/archive>



Carrera 2a. Este Nro. 64 - 169  
Teléfono: +57 8 7 45 0000 Ext. 3104 o 7 45 2742  
Correo: publicaciones@uniboyaca.edu.co  
Tunja, Boyacá - Colombia

## COMITÉ EDITORIAL / CIENTÍFICO

MD. MSc. Rubén Darío Restrepo  
Universidad de Texas, USA

F.T. Ph.D. Andrea Vásquez Morales  
Universidad Manuela Beltrán, Colombia

MD. Gloria Eugenia Camargo Villalba  
Universidad de Boyacá, Colombia

Bact. MSc. Luis Eduardo Traviezo Valles  
UCLA, Venezuela

MD. Ph.D. Nicolás Ottone  
Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

Biol. Ph.D. Orlando Torres  
Instituto Nacional de Salud, Colombia

Biol. Ph.D. Jorge Eduardo Duque  
Universidad de Caldas, Colombia

MD. Msc. Luis Ernesto Ballesteros Acuña  
Universidad Industrial de Santander, Colombia

MD. Ph.D. Héctor Pons  
Universidad del Zulia, Venezuela

Biol. Ph.D. Jazmir Quiroz  
Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas IVI,  
Venezuela

OD. Mg. Martha Inés Bernal García  
Universidad de Boyacá, Colombia

Enf. Ph.D. Sonia Patricia Carreño Moreno  
Universidad Nacional, Colombia

Enf. Ph.D. Lina María Vargas  
Universidad Nacional, Colombia

Enf. Ph.D. Olivia Lorena Chaparro Díaz  
Universidad Nacional, Colombia

Biol. MSc. Atilio Junior Ferrebuz Cardozo  
Universidad de Boyacá, Colombia

MD. Ph.D. Mariano Guillermo del Sol  
Universidad de Temuco Chile

MD. Ph.D. Gustavo Otegui  
Universidad de Buenos Aires, Argentina

Biol. Ph.D. Cristiane Angélica Ottoni  
Universidad estadual paulista "Julio de Mesquita Fillio",  
Brasil

Biol. Ph.D. Patricia Locosque  
Fundación Parque Zoológico de Sao Paulo, Brasil

ND. Dra. HC. Yolanda Torres de Galvis  
Universidad CES-Universidad el Rosario, Colombia

MD. PHD. Julio César Carrero  
Universidad Nacional Autónoma de México

Mic. Ph. D. Nuri Andrea Merchán  
Universidad del Bosque, Colombia

Bac. Ph.D. Nadia Catalina Alfonso Vargas  
Universidad de Boyacá, Colombia

FT. Ph.D. Dernival Bertocello  
Universidad Federal do Triângulo Mineiro

MD. Ph.D. María Isabel Miguel Pérez  
Universidad de Barcelona

Corrección de texto y estilo  
MD, MPH Carlos Arturo Hernández

Traducción al Inglés  
MSc. Atilio Junior Ferrebuz Cardozo

Traducción al Portugués  
Bac. Ph.D Nadia Catalina Alfonso Vargas

Diseño y Diagramación  
División de Publicaciones

Impresión  
Búhos Editores Ltda.  
Número de ejemplares: 200  
Tunja - Boyacá - Colombia



#### COLABORADORES

Enf. Ph.D. Consuelo Vélez  
Universidad de Caldas

Lic. Ph.D. Paulina Beverido Sustaeta  
Universidad Veracruzana. México

Lic. Ph.D. María Cristina Ortiz León  
Universidad Veracruzana. México

MD. MSc. Antonio José Sánchez Serrano  
Centro de investigaciones oncológicas San Diego

Psic. Ph.D. Jaime Andrés Torres Ortiz  
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

OD. Msc. Diana Georgina García Lozada  
Universidad del Bosque

Bact. Ph.D. Dabeiba Adriana García Robayo  
Pontificia Universidad Javeriana

Enf. Ph.D. Doris Rodríguez Leal  
Universidad del Tolima

Ph.D. Juan Guillermo Díaz Bernal  
Universidade Federal de Uberlândia

FT. Mg. Javier Martínez Torres  
Universidad Santo Tomás, Colombia

FT. Mg. Diana Milena Díaz Vidal  
Universidad San Buenaventura de Cartagena

MV. Ph.D. Roy José Andrade Becerra  
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

MD. Ph.D. Bruno Lamonte  
Universidad de Costa Rica

MD. Esp. José Luis Bustos Sánchez  
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

MV. MSc. Diego José García Corredor  
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

FT. MV. MSc. Germán Augusto Baquero Sastre  
Universidad Manuela Beltrán

FT. Mg. Margareth Alfonso  
Universidad de la Sabana

Enf. Ph.D. Gloria Carvajal Carrascal  
Universidad de la Sabana

Biol. Mg. Diana di Filippo Villa  
Universidad de Antioquia

Bact. Mg. Alexandra Porras  
Universidad del Bosque

Enf. Mg. Guillermo Adrián Rivera Cardona  
Pontificia Universidad Javeriana, Sede Cali

MD. Mg. Norton Pérez Gutiérrez  
Universidad Cooperativa de Colombia

MD. Mg. Lu An González Santiago  
Universidad Distrital, Colombia

MD. MSc. Kristian Andrés Espinosa Garnica  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS),  
Colombia

Enf. Mg. Anyela Mancilla Lucumí  
Hospital Universitario de la Samaritana, Colombia

IQ. Ph.D. (c) Anderson Rocha-Buelvas  
Centro de Estudios en Salud de Universidad de  
Nariño (CESUN), Colombia

FT. Mg. Alexandra López López  
Universidad Autónoma de Manizales, Colombia

TR. MSc. Angela Mayerly Cubides Munévar  
Universidad del Valle - Universidad Libre -  
Fundación Universitaria San Martín, Colombia

TR. Ph.D. Giovane Mendieta Izquierdo  
Universidad Militar, Colombia

FT. MSc. Edgar Drebay Hernández Álvarez  
Universidad Nacional de Colombia, Colombia

FT. Ph. D. Jorge Enrique Correa Bautista  
Universidad del Rosario, Colombia

FT. Mg. Adriana Lucía Castellanos Garrido  
Universidad de la Sabana, Colombia

FT. Esp. Esther Cecilia Wilches Luna  
Universidad del Valle, Colombia

Bact. MSc Marín Alonso Beyond Rojas  
Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales  
U.D.C.A, Colombia

Bact. Ph. D. Linda Patricia Rocha Muñoz  
Universidad Santo Tomás, seccional Bucaramanga,  
Colombia

Bact. Ph. D. Martha Lucía Díaz Galvis  
Universidad Industrial de Santander, Colombia

## CONTENIDO/CONTENT/CONTEÚDO

**PRESENTACIÓN** ..... 11

### **EDITORIAL**

Autoría de Regalo

Sandra Helena Suescún Carrero ..... 13

### **ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA**

Clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa y  
trombopprofilaxis durante el puerperio, Tunja 2017

Risk classification for venous thromboembolic disease and  
thromboprophylaxis during puerperium period, Tunja 2017

Fatores de risco e classificação de risco para doença tromboembólica em  
puérperas

Deiby Marcela Camacho-Torres, Yury Marcela Arenas-Cárdenas .....19

Uso de la miel en el manejo de las úlceras crónicas de miembros inferiores en el  
adulto. Revisión sistemática

Use of honey in the management of chronic leg ulcers in adults. Systematic review

Uso de mel no tratamento de úlceras crônicas dos membros inferiores no  
adulto. Revisão sistemática

José Niño; Leidy Hernández ..... 35

Caries de la temprana infancia y factores de riesgo en niños de nivel socioeconómico medio-bajo, Ecuador

Early childhood caries and risk factors in young children of medium-low socioeconomic status, Ecuador

Cárie na primeira infância e fatores de risco em crianças de nível socioeconômico médio-baixo, Equador

Janeth Parra-Coronel, Diana Astudillo-Neira, Johana Ortiz-Ulloa ..... 52

Días de cuidado y competencia para cuidar al alta hospitalaria en un hospital de Bogotá

Days of care and competition to care for hospital discharge in a Bogotá hospital

Diades de cuidado e competência para cuidar da alta hospitalar em um hospital de Bogotá

Jenny Carolina Rojas Barbosa; Mónica Paola Quemba Mesa ..... 71

Satisfacción de los pacientes que asisten a consulta externa, Centro de Salud San Miguel de Tuta Boyacá 2019

Satisfaction of patients attending an outpatient clinic, San Miguel Tuta Boyacá health center 2019.

Satisfação dos pacientes atendidos no serviço ambulatorio, do Centro de Saúde San Miguel de Tuta Boyacá 2019

María Alejandra Varela Suárez, Angie Melisa Guzmán Garay, Yury Marcela Arenas ..... .87

Perfil de tolerancia al triclosán y detección de los genes MexA, MexC, AcrB y oqxA relacionados con la expresión de bombas de expulsión en aislados clínicos del género Enterobacter aerogenes y Enterobacter cloacae

Detection of genes associated with expulsion pumps and triclosan tolerance profile in Enterobacter spp strains

Perfil de tolerância ao triclosan e detecção dos genes mexA, mexC, acrB e oqxA relacionados à expressão de bombas de expulsão em isolados clínicos do gênero Enterobacter aerogenes e Enterobacter cloacae

Luisa Fernanda Zanguña Fonseca, María Inés Torres Caycedo<sup>2</sup>, Giselle Di Filippo Iriarte ..... 102

#### **ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/ ARTIGOS DE REVISÃO**

Avances en el desarrollo de una vacuna efectiva contra Cryptosporidium parvum: una revisión de la literatura

Advances in the development of an effective vaccine against Cryptosporidium parvum: An review of the literature

Avanços no desenvolvimento de uma vacina eficaz contra Cryptosporidium parvum: uma revisão da literatura

David Ricardo Salamanca; Jessica Stephanie Molina Franky; Anny Jineth Camargo Mancipe; Alida Marcela Gómez Rodríguez ..... 118

Avances en el desarrollo de una vacuna contra la malaria por *Plasmodium falciparum*: una revisión de literatura

Advances in the development of vaccine against malaria by *Plasmodium falciparum*: a literature review

Avanços no desenvolvimento de uma vacina contra a Malária por *Plasmodium falciparum*: Uma revisão da literatura

Alida Marcela Gómez Rodríguez; Jessica Stephanie Molina; Franky David Ricardo Salamanca Jiménez; César Mauricio Reyes Santofimio ..... 137

## **REPORTES DE CASO / CASE REPORTS / RELATÓRIOS DE CASO**

Sarcoma cardíaco metastático a miembros inferiores

Cardiac sarcoma with metastasis to the lower limbs

Sarcoma cardíaco metastático dos membros inferiores

Yelson A Picón-Jaimes, Javier E Orozco-Chinome, Leec Fabían David Ortega-Uribe ..... 161

## **INDICACIONES PARA LOS AUTORES**

**INDICATIONS TO AUTHORS**

**INSTRUÇÕES AOS AUTORES**

**ÍNDICE DE ARTÍCULOS PUBLICADOS (2014-2019/1)**

**INDEX OF ARTICLES PUBLISHED (2014-2019/1)**

**ÍNDICE DE ARTIGOS POSTADOS (2014-2019/1)**



## PRESENTACIÓN

Desde siempre, la investigación en Salud se ha visto enfrentada a crecientes, impredecibles y trascendentales retos. Los avances en material económica, e incluso a nivel científico, conllevan la exposición de la humanidad a nuevos fenómenos y dinámicas sociales que sin lugar a dudas impactan su calidad de vida. Si bien buena parte de los problemas que hoy aquejan el sistema son de vieja data, es innegable que los actuales contextos socioeconómicos determinan a su vez diversas y novedosas formas de dar respuesta tanto a las necesidades tradicionales como a aquellas nacientes, una labor en la que los procesos investigativos adquieren un papel protagónico.

Así lo confirma la presente publicación de la Revista Investigación en Salud de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Boyacá, una edición dedicada a analizar en primer lugar, las implicaciones del nivel socioeconómico de la población en la presencia de algunas enfermedades como la Enfermedad Tromboembólica Venenosa (ETV), especialmente en ascenso en los países desarrollados, y la caries de la temprana infancia, asociada inicialmente a la dieta alimenticia; en segundo lugar, el uso de sustancias naturales como la miel en el tratamiento de enfermedades como las úlceras crónicas de miembros inferiores en personas adultas, a partir de la evaluación de ensayos clínicos controlados presentes en la literatura disponible; en tercer lugar, se abordan las percepciones del paciente con enfermedad crónica y su cuidador familiar frente al rol que desempeñan en tal relación.

Así mismo, los avances en el desarrollo de vacunas contra enfermedades tan letales como la malaria y parásitos como el *Cryptosporidium parvum*, cuyos hallazgos en la literatura científica son recopilados para establecer el progreso en sus procesos de consecución; de igual manera, la calidad de la atención en salud medida a partir de la satisfacción de los usuarios en dimensiones como la seguridad, la fiabilidad, la sensibilidad y la empatía, tomando como caso de estudio la consulta externa en un Centro de Salud del departamento; finalmente, el perfil de tolerancia a agentes bacterianos como el triclosán y el análisis de un caso diagnosticado de sarcoma primario de corazón, una patología cuyo avance en su pronóstico a largo plazo y tratamiento son aún incipientes.

El mejoramiento de la calidad de vida es un imperativo de la Ciencia. La Academia propende por el desarrollo de la investigación en Salud, no obstante, sus esfuerzos demandan el compromiso de la humanidad misma con la articulación de sus intereses, proyectos tecnológicos y particularmente, con la toma de consciencia frente a la trascendencia de los procesos investigativos en este campo, una labor de vida que hoy es especialmente visible.

**ANDRÉS CORREAL**

RECTOR

Universidad de Boyacá

## EDITORIAL

### **Sandra Helena Suescún-Carrero<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

**Correspondencia:** Dirección: Carrera 2 Este N° 64-169 Tunja, Boyacá, Colombia.

**Teléfono:** 7450000 ext. 1102.

**Correo electrónico:** [ssuescun27@uniboyaca.edu.co](mailto:ssuescun27@uniboyaca.edu.co)

#### **Citar este artículo así:**

Suescún-Carrero SH. Autoría de regalo. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(1): 13-17.

doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.630>

### **Autoría de Regalo**

La producción y comunicación de la información científica es la etapa final del proceso de la investigación científica, y así se constituye en una de las actividades más importantes entre los investigadores. La forma más habitual de hacerlo es mediante comunicaciones en congresos, trabajos académicos (tesis doctorales) y, especialmente, artículos en publicaciones periódicas (1).

En Colombia, en los últimos años, aumentó la preocupación por aspectos asociados con la producción científica y, en especial, por aquellos resultados de la investigación que conduzcan al estudio de los diferentes problemas relacionados con el entorno nacional y regional; de ahí que se hayan implementado políticas para fomentarla y que las universidades sean las llamadas a darle un fuerte impulso en Colombia. El Ministerio de Educación introdujo cambios en las políticas salariales de los docentes

de las universidades públicas colombianas, en las cuales la producción intelectual e investigativa se empezó a valorar con puntos salariales o de bonificación (2). De acuerdo con el Decreto 1279 de 2002, se otorgan puntos salariales dependiendo de la revista en la que el docente-investigador publica, según la clasificación de revistas otorgada por el Ministerio de Ciencias, Tecnología e Innovación (Min-ciencias), a través del Sistema Nacional de Indexación y Homologación de Revistas Especializadas de Ciencia, Tecnología e Innovación (Publindex).

Las presiones por publicar, por mantener o conseguir trabajo, por ser clasificados como investigadores o por acceder a recursos financieros, becas y otras ventajas, otorgan bastante peso a la cantidad de publicaciones que deben tener los académicos (3). Dada la importancia que se otorga a tal actividad, parece frecuente incurrir en prácticas inadecuadas de autoría, por ejemplo, la autoría de regalo o injustificada, que se refiere a asignársela a alguien que incumple con los criterios de autoría (4). Esto puede deberse a un acuerdo recíproco entre autores para colocarse mutuamente en sus publicaciones o al hecho de incluir como autor a un investigador renombrado con la finalidad de aumentar el prestigio del trabajo, ganar visibilidad y pasar fácilmente la revisión por pares, o considerar como autor a alguien por respeto o gratitud (5,6); también puede deberse a miedo, intimidación, obligación o falta de conocimiento.

Por otra parte, las prácticas editoriales de las revistas científicas no solo deben asegurar que el conocimiento publicado respeta las normas del método científico y ha sido evaluado por la comunidad científica, sino que también deben garantizar la propiedad de las ideas y la veracidad de la autoría de los contenidos finalmente publicados (7). Gran parte de las revistas siguen los lineamientos planteados por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (8), que, dentro de sus indicaciones a los autores, describen los criterios para ser considerado autor de una publicación científica y en el que un autor se define como aquella persona que hace contribuciones sustanciales al trabajo de investigación (diseño del estudio, adquisición, análisis o interpretación de los datos), que participa de la redacción del manuscrito, que aprueba su versión final y que acepta responsabilidad sobre la precisión e integridad de todo cuanto se publica. Además, se describe la distinción entre autores, es decir, aquellos que cumplen con los criterios, y contribuyentes, aquellas personas que hicieron algún aporte sin llegar a cumplir con todos los criterios (4).

Un estudio describió la autoría de regalo como aquella realizada por investigadores de un departamento de salud pública, para quienes ello es una práctica muy común, con un 37,5%, o común, en un 33,3%. El 58,3% de los encuestados considera que la autoría de regalo es un problema y el 50% opina que debe prohibirse (9). Otro estudio realizado a partir de artículos originales de una revista peruana desde enero de 2013 hasta marzo de 2017, consideró la autoría de regalo cuando un autor no cumple con, al menos, uno de los criterios establecidos por el ICMJE. Tal investigación encontró que la prevalencia de autoría de regalo de los 198 artículos incluidos fue de 106 (53,5%), y los criterios menos cumplidos fueron la aprobación final del manuscrito, con un 23,2%, y su redacción y revisión crítica, con un 16,8%. Esta práctica se ha observado en diferentes revistas de baja y alta difusión (4). La mayor proporción se presenta en los artículos originales (25%), en comparación con las revisiones narrativas o sistemáticas (15%) (10).

Por lo anterior, es importante que todos los actores relacionados con el proceso de producción y comunicación de la información científica le den la importancia al cumplimiento de los criterios de autoría, realizando actividades educativas para que los investigadores conozcan los criterios y asignen de manera correcta las autorías; al tiempo que en el desarrollo de las buenas prácticas editoriales se tomen medidas de control para evitar que estos problemas continúen presentándose.

## REFERENCIAS

1. PoliScience. Fomentando la ciencia abierta [internet]. Universidad Politécnica de Valencia. Disponible en: <https://poliscience.blogs.upv.es/investigadores-2/publicar/>
2. Pérez Cárdenas JE. Las publicaciones científicas en Colombia: su origen y su futuro según el nuevo modelo de medición de Publindex. *Biosalud* [internet]. 2013 Dec [citado 2021 may 5];12(2):5-6. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1657-95502013000200001&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95502013000200001&lng=en)
3. Acosta Moreno LA. Cómo definir autoría y orden de autoría en artículos científicos usando criterios cuantitativos. *Univ Sci* [internet]. 2007;12(1):67-81. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/scientarium/article/view/4862>
4. Zafra-Tanaka JH, Roca C, Canari-Casano JL, Vargas-Calla A. Autoría de regalo: una aproximación a su frecuencia en una revista peruana. *Biomédica*. 2019;39(2):323-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4316>
5. Slone RM. Coauthors' contributions to major papers published in the *AJR*: frequency of undeserved coauthorship. *Am J Roentgenol*. 1996;167:571-9. <https://doi.org/10.2214/ajr.167.3.8751654>
6. Kulakowski EC, Chronister LU. *Research administration and management*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2008.
7. Ruiz-Pérez R, Marcos-Cartagena D, Delgado López-Cózar E. La autoría científica en las áreas de ciencia y tecnología: políticas internacionales y prácticas editoriales en las revistas científicas españolas. *Rev Esp Doc Cient*. 2014;37(2):e049. <https://doi.org/10.3989/redc.2014.2.1113>
8. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Defining the role of authors and contributors [internet]. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>
9. González GN, González TYS, Mena RAG. Apreciación sobre la autoría de regalo en investigadores de un departamento de salud pública. *Inv Salud* [internet]. 2006;8(2):118-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=13885>

10. Wislar JS, Flanagin A, Fontanarosa PB, Dean-gelis CD. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: a cross sectional survey. BMJ. 2011;343:d6128. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6128>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons  
Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a background of two horizontal gray bands that intersect at the circle's center.

ISUB

# Clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa y trombopprofilaxis durante el puerperio, Tunja 2017

Deiby Marcela Camacho-Torres<sup>1</sup>, Yury Marcela Arenas-Cárdenas<sup>2</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La mortalidad materna se define como la muerte durante el embarazo o el puerperio, por causas relacionadas con la gestación. Las principales causas de mortalidad materna han variado en países desarrollados, donde la enfermedad tromboembólica venosa se encuentra en ascenso.

**Objetivo.** Evaluar el nivel de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa en el puerperio, en pacientes atendidas en la clínica Esimed de Tunja, año 2017.

**Método.** Estudio observacional con diseño transversal analítico en una población de 1538 gestantes, con una muestra de 304 pacientes seleccionadas mediante muestreo aleatorio simple, a partir de la base de datos reportada por el sistema de información de la institución prestadora de salud. Se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas, así como vía del parto, presencia de clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa en la historia clínica y empleo de trombopprofilaxis.

**Resultados.** Se encontró mayor probabilidad de tener parto por cesárea en pacientes mayores de 35 años, con respecto al grupo de comparación. Un 75,9% de la población no presentó clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa, por tanto, solo el 10,1% presentó indicación de trombopprofilaxis en pacientes que la requerían.

**Conclusiones.** Es necesario realizar una adecuada clasificación de riesgo a todas las pacientes que están siendo atendidas en la institución; así como la relevancia de controlar los factores de riesgo que mayor implicación demostrada tienen para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa, como es el caso de la cesárea.

**Palabras clave:** embarazo, periodo posparto, tromboembolia venosa, trombosis, profilaxis, factores de riesgo.

<sup>1</sup> Clínica Esimed Tunja, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

**Correspondencia:** Yury Marcela Arenas-Cárdenas. Dirección: Carrera 2 Este N° 64-169 Tunja, Boyacá, Colombia; **Teléfono:** 7450000 ext. 1102.

**Correo electrónico:** ymarenas@hotmail.com

**Citar este artículo así:**

Deiby Marcela Camacho-Torres, Arenas- Cárdenas YM. Clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa y trombopprofilaxis durante el puerperio, Tunja 2017. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(1): 19-34. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.296>

## Risk classification for venous thromboembolic disease and thromboprophylaxis during puerperium period, Tunja 2017

### ABSTRACT

**Introduction.** Maternal mortality is defined as death during pregnancy or the puerperium, due to causes related to pregnancy. The main causes of maternal mortality have varied in developed countries, where the venous thromboembolic disease is on rise.

**Objective.** To evaluate the level of risk for venous thromboembolic disease in the puerperium, in patients treated at the Esimed Clinic in Tunja, 2017.

**Method.** Observational study with analytical cross-sectional design, in a population of 1538 pregnant women, with a sample of 304 patients selected by simple random sampling from the database reported by the system of a health care institution. Sociodemographic variables were considered, as well as delivery pathway, presence of risk classification for venous thromboembolic disease in the clinical history and use of thromboprophylaxis.

**Results.** We found a higher probability of having a cesarean delivery in patients older than 35 years, compared to the comparison group. The 75,9% of the population did not present a risk classification for venous thromboembolic disease, therefore there was 10,1%, indication of thromboprophylaxis in patients who required it.

**Conclusions.** It is necessary to carry out an adequate risk classification for all patients who are being treated at the institution; as well as the relevance of controlling risk factors, which have a greater demonstrated implication for the development of venous thromboembolic disease, as is the case of cesarean section.

**Keywords:** pregnancy, postpartum period, venous thromboembolism, thrombo, prophylaxis, risks factors.

## Fatores de risco e classificação de risco para doença tromboembólica em puérperas

### RESUMO

**Introdução.** As mulheres no período pós-parto apresentam maior risco de morbimortalidade, com um aumento de até 10 vezes o risco de doença tromboembólica, em comparação com as mulheres não grávidas em idade fértil.

**Objetivo.** Descrever as características sociodemográficas, fatores de risco e classificação de risco para eventos tromboembólicos de puérperas em um hospital de referência no departamento de Boyacá durante 2018.

**Metodologia.** Estudo observacional, descritivo e transversal, realizado em 398 puérperas, pesquisadas e avaliadas pelo serviço de ginecologia e obstetrícia do Hospital Regional de Sogamoso, durante 2018; foram identificados fatores e a classificação de risco para eventos tromboembólicos foi realizada.

**Resultados e conclusões.** As mulheres pós-parto têm uma idade média de 26 anos [RIQ; 10 anos], da área urbana em 62,6% e a maioria (69,6%) do estrato socioeconômico um. Os fatores de risco mais encontrados foram cesariana (33,2%), excesso de peso (31,4%), obesidade grau I e II (11,3%) e parto prematuro (7,5%). A classificação de risco para eventos tromboembólicos na população total foi classificada em: 6% de baixo risco, 89,5% de risco moderado e 4,5% de alto risco. A identificação do nível de risco para eventos tromboembólicos em puérperas é necessária nos serviços de ginecologia e obstetrícia, de maneira padronizada e sistemática; da mesma forma, mitigue esses riscos e garanta a prevenção desse tipo de complicação.

**Palavras-chave:** fatores de risco, período pós-parto, trombose, trombose venosa.

## INTRODUCCIÓN

La mortalidad materna se define como “la muerte durante el embarazo o el puerperio, por causas relacionadas o agravadas por el embarazo” (1). También es considerada como un indicador de la calidad de vida y de la situación de salud de la población; lo cual orienta la necesidad del estudio de las causas de muerte prevenibles e identifica los factores de riesgo asociados para una intervención oportuna (2).

En el mundo cada día mueren aproximadamente 830 mujeres por causas consideradas prevenibles, relacionadas con la gestación, el parto y el puerperio; el 99% de esta cifra ocurre en países en desarrollo (1). Desde 1990, según datos registrados por las Naciones Unidas, el número de muertes maternas ha disminuido en un 43% a nivel mundial (3, 4). Un análisis sistemático de los años 2003 a 2009, realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), describe que el 73% de todas las muertes maternas se debieron a causas obstétricas directas y el 27,5% correspondió a causas indirectas (4). Dentro de las causas directas, la hemorragia representó el 27.1%, los trastornos hipertensivos el 14%, la sepsis el 10,7%, el aborto el 7,9%, la embolia el 3,2% y otras causas directas de muerte el 9,6 % (5).

En los objetivos de desarrollo sostenible se establece reducir la Razón de Mortalidad Materna

(RMM) mundial a menos de 70 por 100000 nacidos vivos, entre 2016 y 2030; para 2015 la razón de mortalidad materna en los países en desarrollo fue de 239 por 100.000 Nacidos Vivos (NV), mientras que en los países desarrollados fue de 12 por 100.000 NV (6).

A nivel nacional se han establecido estrategias para el seguimiento y vigilancia de la mortalidad materna basadas en los consensos internacionales. En el Consejo Nacional de Política Económica y Social (CONPES) 140 de 2011 se estableció, como meta nacional, reducir la razón de mortalidad materna a 45 muertes maternas por 100.000 nacidos vivos (7). En Boyacá, el indicador de RMM ha venido en descenso; para el año 2013 se presentaron 111,23 muertes por cada 100.000 nacidos vivos (8); en el 2014, 25 por 100.000 NV; y para el 2015, 32 muertes maternas por 100.000 NV. Se observan diferencias estadísticamente más bajas en el departamento con relación al valor del país (53,71 muertes maternas por 100.000 NV) (9); sin embargo, en Tunja se presentan diferencias con el valor departamental, dado que para el año 2015 se reportó una razón de 72,2 muertes maternas por 100.000 NV.

Según datos de 2015, las principales causas directas de mortalidad materna en Colombia fueron: trastornos hipertensivos con 21,9%, complicaciones hemorrágicas con 16,4% y sepsis obstétrica con 4,7% (10). En las causas indirectas se halló la

sepsis de origen no obstétrico con 7%, el tromboembolismo pulmonar con 5,8% y sepsis de origen pulmonar 5% (10).

Con estos datos se puede interpretar que el porcentaje de muertes maternas a nivel nacional por causa de embolias es superior, en comparación con el porcentaje reportado por la OMS a nivel mundial. Se conoce que los cambios fisiológicos en la gestación favorecen un estado de hipercoagulabilidad, esto con el objetivo de prevenir hemorragias durante la implantación, placenta-ción y el parto; lo que lleva a las gestantes a una mayor predisposición de presentar enfermedad tromboembólica venosa (ETE) respecto de una mujer que no está en embarazo. Esta condición constituye una dificultad para la identificación de los factores de riesgo y el diagnóstico oportuno de patologías de origen tromboembólico (11). Adicionalmente, es sabido que el riesgo de presentar ETE aumenta entre cuatro a cinco veces en el embarazo, se considera que el mayor riesgo se da en los primeros tres meses después del parto, posiblemente asociado al daño endotelial ocasionado por el mecanismo del parto (12).

Por todo lo anterior, la ETE en la gestación cobra especial importancia al ser considerada una causa de muerte materna prevenible que, por tanto, requiere estudio, identificación y tratamiento oportuno; pues a pesar de que su incidencia global combinada es relativamente baja, la carga clínica

secundaria es alta. Estos datos están fundamentados en una revisión sistemática publicada en 2016 que reporta una incidencia de ETE de 1,2 por 1000 partos (13, 14).

Debido a todo esto ha surgido la necesidad de desarrollar estudios que identifiquen los factores de riesgo asociados a ETE durante la gestación y el puerperio, tales como: edad materna, hospitalizaciones, infecciones, obesidad, trastornos hipertensivos, diabetes gestacional, insuficiencia venosa, multiparidad, hemorragias del tercer trimestre, hemorragias posparto, gestación múltiple, cesárea de urgencia o electiva, entre otros (15). Dichos factores están siendo considerados para estadificar un nivel de riesgo en cada paciente con el fin de orientar el manejo profiláctico y preventivo, lo que también incide positivamente en la disminución de la morbilidad materna (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar).

En Colombia es escasa la evidencia sobre el uso de las clasificaciones de riesgo avaladas internacionalmente; además, las estrategias de clasificación de los factores de riesgo no están afianzadas y, por ende, la frecuencia de aplicación de las mismas y la prevención se considera baja. Sin embargo, la Universidad Nacional ha desarrollado una guía de práctica clínica con la que busca disminuir la variabilidad de abordajes o criterios, con el fin de aportar la mejor evidencia a

favor, respecto a los factores que se deben tener en cuenta en nuestra población (16). En Boyacá no hay estudios acerca de la ETEV en gestantes, además, se desconoce si se está llevando a cabo una clasificación de riesgo de manera adecuada, acorde con la población y su respectivo manejo profiláctico. Es por esto que el presente estudio pretende evaluar el nivel de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en el puerperio, en pacientes atendidas en un hospital privado de mediana complejidad de Tunja en el año 2017, a partir de la guía de práctica clínica publicada por la Universidad Nacional, con el fin de definir el requerimiento de trombo profilaxis en dichas pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio de tipo observacional con diseño transversal analítico, cuya población fue identificada a partir de la base de datos del sistema de información de la institución, aportada por un hospital privado de mediana complejidad y filtrada mediante códigos CIE 10. Se registró un total de 1538 mujeres en gestación cuyos partos y cesáreas fueron atendidos en una institución privada de mediana complejidad para el año 2017. Previa autorización institucional y aval por el comité de bioética de la Universidad de Boyacá, se obtuvo una muestra aleatoria simple de 304 pacientes según cálculo realizado en el software Epi Info 7; basada en una prevalencia

de riesgo moderado y alto para ETEV del 43,9%. Dicha prevalencia se tomó del estudio publicado en Colombia (17) con una confiabilidad del 95% y una precisión del 5%. De la muestra se excluyeron las mujeres con diagnóstico de ETEV confirmada previo o durante la gestación, o aquellas que tenían diagnósticos preexistentes de trombofilias. Tampoco fueron incluidas las puérperas que reingresaron con sospecha diagnóstica de ETEV cuyo parto no fue atendido en la institución.

Se llevó a cabo la revisión de historias clínicas de cada una de las pacientes de la muestra para el análisis de las siguientes variables: edad de las pacientes, lugar de procedencia (zona rural o urbana), clasificación de riesgo de ETEV en la gestación (análisis del nivel de riesgo para ETEV, notificado en la historia clínica), tromboprofilaxis no farmacológica (tratamiento no farmacológico preventivo para la formación de coágulos asignado en la historia clínica), tromboprofilaxis farmacológica (tratamiento farmacológico preventivo para la formación de coágulos, asignado en la historia clínica), identificación de gestantes con sospecha de ETEV en el puerperio (gestantes a quienes se les atendió el parto en un hospital privado de mediana complejidad en la ciudad de Tunja en 2017 que presentaron sospecha de ETEV en el puerperio). Posteriormente, se realizó la clasificación de riesgo mediante la aplicación de la tabla reportada en la Guía de Práctica Clínica para Tromboprofilaxis en el Embarazo Parto y Puerperio

Bogotá 2016 (16), a partir de la cual se identificaron las pacientes que tenían criterio para el uso de tromboprolifaxis.

Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS versión 21, se evaluaron las variables sociodemográficas con medidas de frecuencia y su asociación con la vía del parto mediante la medición de O.R, para lo cual se empleó una tabla 2x2.

Posteriormente, se halló la prevalencia de la clasificación de riesgo para ETEV asignada en la historia clínica y se comparó con la asignada por la investigadora de este artículo; se analizó la prevalencia del uso de tromboprolifaxis (farmacológica y no farmacológica) en la institución y su comparación con la asignada según la guía de práctica clínica; adicionalmente, se evaluó la prevalencia de pacientes con sospecha ETEV en el puerperio y la comparación con la clasificación de riesgo estimada mediante la guía. Finalmente, se estadificó el riesgo para ETEV en cada grupo etario, de acuerdo con la guía de práctica clínica de la Universidad Nacional y la prevalencia de cada riesgo (bajo, moderado, alto) según la procedencia. Este proyecto contó con aval del Comité de Bioética de la Universidad de Boyacá y se llevó a cabo con criterios de confidencialidad, privacidad y protección de la identidad de los datos empleados.

## RESULTADOS

Este estudio mostró que el 53,8% de las pacientes menores de 17 años tuvo parto por vía vaginal y el 46,2% por cesárea. De las pacientes entre 18 y 34 años, el 58,8% tuvo parto por vía vaginal y el 41,2% mediante cesárea. De las pacientes mayores de 35 años, el 39,6% tuvo parto vaginal y el 60,3% por cesárea. Mediante el análisis estadístico se halló una significancia estadística de asociación entre edad y vía del parto, de esta manera se concluyó que ser mayor de 35 años aumenta la posibilidad de tener parto por cesárea 2,172 veces, en comparación con el grupo de 18 a 34 años (Ver tabla 1).

En la mayoría de las pacientes procedentes de zona rural se evidenció que presentaban parto por vía vaginal, a excepción del grupo de menores de 17 años, cuyo porcentaje mayor correspondió a parto por cesárea. En las pacientes procedentes de zona urbana hubo predominio de parto por cesárea únicamente en el grupo de pacientes mayores de 35 años (Ver tabla 1).

Por otra parte, el 75,9% de las pacientes a quienes se les atendió el parto en la Institución de mediana complejidad de la ciudad de Tunja, no recibió clasificación de riesgo para ETEV. El 34,1% restante de las pacientes recibió una clasificación de riesgo para ETEV distribuida así: 12,8 % en riesgo bajo, 10,1 % en riesgo moderado y

**Tabla 1.** Análisis de variables sociodemográficas

Variables	Vía del Parto		X <sup>2</sup>	P	OR	IC 95%
	Cesárea	Vaginal				
<b>Edad</b>						
≤ 17 años: 13 (4,2%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	6,86	0,032	1,223	0,399-3,753
18 a 34 años: 233 (76,6%)*	96 (41,2%)	137 (58,8%)				
≥ 35 años: 58 (19 %)	35 (60,3%)	23 (39,6%)				
<b>Zona Rural</b>						
≤ 17 años: 5 pacientes	3 (60%)	2 (40%)	2,538	0,120	0,598	0,316-1,131
18 a 34 años: 32 pacientes	10 (31,2%)	22 (68,8%)				
≥35 años: 12 pacientes	4 (33,3%)	8 (66,7%)				
<b>Zona Urbana</b>						
≤ 17 años: 8 pacientes	3 (37,5%)	5 (62,5%)		**	1,673	0,884-3,165
18-34 años: 201 pacientes	86 (42,8%)	115 (57,2%)				
≥35 años: 46 pacientes	31 (67,4%)	15 (32,6%)				
<b>Total</b>	<b>137 (45,06%)</b>	<b>167 (54,9%)</b>				

\*Grupo edad control de comparación

\*\*Estadístico exacto de Fisher

0,98% en riesgo alto. La clasificación asignada en la investigación informa que 41,4% de las pacientes se encontraba en riesgo bajo, 57,5% en riesgo moderado y 0,98% en riesgo alto (Ver tabla 2).

De acuerdo con lo encontrado en las historias clínicas, del total de pacientes, 30,5% recibió manejo con tromboprolifaxis farmacológica y 14,1% recomendaciones generales de acuerdo a la guía de práctica clínica de la Universidad Nacional. El análisis de la investigación sugiere el requerimiento de tromboprolifaxis farmacológica en 41,4% de

las pacientes y recomendaciones generales en 58,22% (Ver tabla 2).

En relación con las pacientes con sospecha de ETEV, se encontró dicha condición en un total de seis pacientes (1,97%), de las cuales cinco no tuvieron clasificación de riesgo. El análisis durante la investigación sugiere que cinco de ellas se encontraban en riesgo moderado y una en riesgo bajo, con requerimiento de tromboprolifaxis farmacológica en cuatro casos y recomendaciones generales en dos casos (Ver tabla 2).

**Tabla 2.** Clasificación de riesgo para ETEV y tromboprofilaxis – Sospecha de ETEV en el puerperio

Clasificación de riesgo para ETEV y tromboprofilaxis		
Variables	Historia clínica <i>n: 304</i>	Investigador <i>n: 304</i>
<b>Pacientes: Sin clasificación de riesgo para ETEV.</b>	231 (75,9 %)	0 (0%)
<b>Riesgo bajo para ETEV.</b>	39 (12,8 %)	126 (41,4%)
<b>Riesgo moderado para ETEV.</b>	31 (10,1 %)	175 (57,5%)
<b>Riesgo alto para ETEV.</b>	3 (0,98 %)	3 (0,98%)
<b>Pacientes con tromboprofilaxis farmacológica.</b>	93 (30,5%)	126 (41,4%)
<b>Recomendaciones generales – profilaxis no farmacológica.</b>	43 (14,1%)	178 (58,22%)
Sospecha de enfermedad tromboembólica venosa en el puerperio <i>n: 6</i>		
<b>Pacientes con sospecha de ETEV en el puerperio identificadas.</b>	0	6 (100%)
<b>Sin clasificación de riesgo para ETEV.</b>	5 (83,3%)	0
<b>Riesgo bajo para ETEV.</b>	0	1 (16,6%)
<b>Riesgo moderado para ETEV.</b>	1 (16,6%)	5 (83,3%)
<b>Requerimientos:</b>		
<b>Recomendaciones generales. Tromboprofilaxis.</b>	2 (33,3%)	2 (33,3%)
<b>Farmacológica.</b>	4 (66,6%)	4 (66,6%)

La distribución de riesgo de acuerdo a la edad mostró el riesgo moderado como el de mayor prevalencia, seguido por el riesgo bajo. Adicionalmente, se encontró que el riesgo alto se presentó con más frecuencia en pacientes de edad mayores de 35 años (Ver tabla 3).

Finalmente, de acuerdo a la procedencia, el riesgo moderado y el riesgo alto fueron más prevalentes en pacientes procedentes de zona urbana, mientras que el riesgo bajo predominó en pacientes procedentes de zona rural (Ver tabla 3).

**Tabla 3.** Clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa según variables sociodemográficas.

Variables	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
<b>Edad</b>			
<b>≤: 17 años: 13 pacientes</b>	4 (30,7%)	9 (69,3%)	0
<b>18 a 34 años: 233 pacientes</b>	105 (45%)	126 (54%)	2 (0,9%)
<b>≥35 años: 58 pacientes</b>	17 (29,3%)	40 (68,9%)	1 (1,7%)
Variables	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
<b>Zona Rural: 49 pacientes</b>	25 (51,03%)	24 (48,97%)	0
<b>Zona Urbana: 255 pacientes</b>	101 (39,6%)	151 (59,2%)	3(1,18%)

## DISCUSIÓN

La ETEV en la gestación resulta una causa de muerte prevenible e identificable que requiere del esfuerzo del personal asistencial para la identificación de los factores de riesgo, su seguimiento y control, profilaxis, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

El presente estudio encontró en la población menor de 34 años un porcentaje de realización de cesárea cercano al valor reportado a nivel nacional; sin embargo, en el grupo poblacional de mayor edad la realización de cesárea en la institución se encontró por encima del porcentaje nacional (60,3%) (1,4). Adicionalmente, según los hallazgos de esta investigación, el hecho de ser mayor de 35 años aumentaría la posibilidad de tener el parto por cesárea con un O.R de 2,172 (IC 95%: 1,207-3,907). Cabe resaltar que en Colombia, para en el año 2016, el 45,8% de los partos atendidos fue por cesárea y, de acuerdo con la OMS, las tasas de cesárea superiores al 10% no están asociadas a una reducción en las tasas de mortalidad materna y neonatal (18).

Es por esto, que la cesárea por sí sola es considerada un factor de riesgo importante asociado a la presencia de ETEV. El hecho de verificar los anteriores hallazgos en la investigación sugiere la presencia de un factor de riesgo adicional en las pacientes que están siendo atendidas en la ins-

titución. Un meta-análisis de Blondon M. publicado en el Chest Journal comparó los riesgos de tromboembolismo venoso después de la cesárea con el parto por vía vaginal, con un OR meta-analítico de 3.7 (IC 95%, 3.0-4.6). Este mismo estudio concluye que el riesgo de ETEV, aumenta hasta cuatro veces después de una cesárea a diferencia del parto por vía vaginal, sobre todo si es después de una cesárea de emergencia (19).

Respecto a la clasificación de riesgo para ETEV, se encontró que las pacientes en un número importante de casos no reciben dicha clasificación de riesgo (75,9%), o si la reciben difiere de la establecida mediante el estudio de investigación. Al contrastar la clasificación asignada en la historia clínica con la investigación, se encontró que 57,5% de la muestra tenía criterios para ser clasificada como riesgo moderado para ETEV, contra 10,1% registrado en la historia clínica. Por tanto, el manejo profiláctico difirió y demostró, de acuerdo con la clasificación que evidenció la investigación, que la población que requería tromboprofilaxis farmacológica y no farmacológica era mayor que la cantidad ordenada.

Existen estudios que respaldan la importancia de la aplicación de dichas clasificaciones, es el caso de una investigación realizada en Brasil que intentó estandarizar una clasificación de riesgo ajustada en su población, la cual reportó que durante el seguimiento el 25% de los pacientes

de alto riesgo y el 45% de las personas con riesgo moderado no recibieron trombopprofilaxis. Al final de los 4 años del estudio se demostró que en pacientes con alto riesgo de trombosis, la trombopprofilaxis reducía cinco veces la incidencia de ETEV sintomática (20).

En Suiza, mediante un estudio retrospectivo de casos y controles en un periodo de 16 años, se compararon los hallazgos de los pacientes con las nuevas directrices de clasificación de riesgo para ETEV en su país; con base en ese estudio se encontró que aproximadamente la mitad de los casos de tromboembolismo venoso postparto tenían dos grandes factores de riesgo y podrían haberse prevenido aplicando dicha clasificación (21). Lo anterior, ratifica que una mejor identificación de los factores de riesgo favorece la prevención de la ETEV mediante una asignación adecuada de trombopprofilaxis.

Como se evidenció anteriormente, en la institución no es claro el uso de una guía de práctica clínica estandarizada para el manejo de la ETEV, en la que se aplique de manera rutinaria e imprescindible la clasificación de riesgo de las mujeres en gestación; tal hecho se debate en investigaciones a nivel mundial, en las que se categorizan factores de riesgo con la finalidad de la identificación adecuada de los mismos.

Es el caso de un estudio publicado por la Asociación Americana de Hematología (ASH), que enumera los factores de riesgo más relevantes para la presencia de ETEV (antecedente de traumatismo, cirugía, inmovilización en la gestación, historia de ETEV, IMC mayor a 25, trombofilias). Lo anterior, genera recomendaciones específicas del uso de trombopprofilaxis, de acuerdo con la presencia de dichos factores (22). Por ejemplo, el Royal College of Obstetricians and Gynecologists y el American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (23, 24, 25) han desarrollado guías de práctica clínica para estratificar el riesgo para ETEV en la gestación y orientar el requerimiento de trombopprofilaxis farmacológica y no farmacológica. Estas guías han tenido mejor aceptación para su aplicación en múltiples regiones y se espera que puedan ayudar al clínico en la toma de decisiones.

Por otra parte, en este estudio se hizo una evaluación de las pacientes que presentaron sospecha clínica de ETEV y se halló que el 83,3 % de las pacientes con dicha sospecha no recibieron clasificación de riesgo, la mayoría se encontraba en riesgo moderado, con requerimiento de trombopprofilaxis farmacológica. Un estudio publicado en Malasia señala que omitir ciertos factores de riesgo puede llevar a una subclasificación de riesgo, al punto de alterar la profilaxis requerida para cada paciente. Dicho estudio aplicó la guía Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

cologists (RCOG), revisada en 2015, y evidenció que una proporción significativa de mujeres que tenían parto por vía vaginal requeriría tromboprofilaxis postnatal, basados en factores como la edad, multiparidad e IMC. Al exceptuar los factores mencionados, una proporción sustancial de mujeres no alcanzaba el umbral para la profilaxis (26), lo que demostró que la clasificación de riesgo debe ser rigurosa y exhaustiva con el fin de evitar un mal diagnóstico y por ende una profilaxis inferior a la requerida.

En la investigación se halló que el riesgo moderado para ETEV estuvo presente, en su mayoría en la población menor de 17 años y mayor de 35 años, posiblemente debido a que en estas edades se presentan con mayor frecuencia otros factores de riesgo asociados a la gestación como: trastornos hipertensivos, hemorragias pre parto o post parto, hospitalizaciones, infecciones en la gestación o el puerperio, cesárea de emergencia o cesárea electiva, de acuerdo a variables socio-demográficas y a un comportamiento similar a otros hallazgos que coinciden en la identificación de estos factores como riesgo para ETEV. Tal es el caso de una cohorte de Dinamarca que evaluó factores de riesgo de tromboembolismo venoso durante el embarazo y el período puerperal y obtuvo como resultado que: particularmente la edad mayor de 35 años es un factor de riesgo con un RR de 3.5 (IC 95%: 1.8–6.7) en el puerperio (15). En otro estudio de cohorte del Reino Unido

se evaluó el efecto de los factores de riesgo en la incidencia de ETEV en el postparto y se halló un RR de 1.37 (1.23-3.01) para edad mayor de 35 años en el puerperio (27).

Finalmente, esta investigación mostró una distribución de riesgo moderado con mayor prevalencia en pacientes procedentes de zona urbana. Este comportamiento es comparable con cifras reportadas a nivel mundial, las cuales estiman a la ETEV como una causa de morbilidad materna que ha superado a las hemorragias y a la hipertensión en zonas desarrolladas (11) y representa aproximadamente 10% de las muertes maternas en dichos lugares (28).

No obstante, este estudio reporta algunas limitaciones debido a que fueron muy pocas las pacientes que presentaron sospecha de ETEV con respecto a la muestra y ninguna tuvo confirmación diagnóstica, por tanto, no fue posible establecer asociación entre la clasificación de riesgo asignada con el manejo propuesto y la presencia de ETEV.

En conclusión, el presente estudio pone en claro la necesidad de realizar una adecuada clasificación de riesgo a todas las pacientes que están siendo atendidas en la institución, teniendo en cuenta el estricto cumplimiento de sus criterios, así como la importancia de controlar factores de riesgo con mayor implicación en el desarrollo de

EDEV, como es el caso de la cesárea. Un referente adecuado para determinar las diferentes conductas a seguir se evidencia en las guías de práctica clínica, en las que se enumeran una serie de criterios para estratificar el riesgo en las pacientes.

Se sugiere realizar el proceso de análisis, identificación, apropiación y estandarización de las guías y rutas específicas para la clasificación del riesgo en esta población altamente vulnerable.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Clínica Esimed de Tunja por la información referenciada del proyecto.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declaran conflictos de intereses.

## FINANCIACIÓN

Este proyecto de investigación fue financiado por la autora de este artículo y por la Universidad de Boyacá.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Guía de la OMS para la aplicación de la CIE-10 a las muertes ocurridas durante el embarazo, parto y puerperio: CIE-MM. [Internet]. Paho.org. 2012 [consultado 1 November 2018]. Disponible en: [https://www.paho.org/clap/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=sip&alias=308-guia-de-la-oms-para-la-aplicacion-de-la-cie10-a-las-muertes-ocurridas-durante-el-embarazo-parto-y-puerperio-cie-mm-5&Itemid=219&lang=es](https://www.paho.org/clap/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=sip&alias=308-guia-de-la-oms-para-la-aplicacion-de-la-cie10-a-las-muertes-ocurridas-durante-el-embarazo-parto-y-puerperio-cie-mm-5&Itemid=219&lang=es)
2. Procuraduría General de la Nación. Ministerio de Salud, Superintendencia Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud. Intensificación de acciones para garantizar la maternidad segura a nivel nacional. Circular conjunta 05 de 2012. 13. [Internet]. Procuraduria.gov.co. 2012 [consultado 15 April 2018]. Disponible en: [https://www.procuraduria.gov.co/portal/media/file/CircularConjunta\\_005\\_SeguridadMaterna\(1\).pdf](https://www.procuraduria.gov.co/portal/media/file/CircularConjunta_005_SeguridadMaterna(1).pdf)
3. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Mortalidad Materna. Nota descriptiva N° 348: [Internet]. World Health Organization. 2015 [consultado 9 April 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/>
4. Oxandabarat A. OPS/OMS Uruguay - Once países de América Latina y el Caribe registraron avances en la reducción de la mortalidad materna, según nuevo informe de la ONU | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2014 [consultado

- 10 April 2018]. Disponible en: [https://www.paho.org/uru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=839:once-paises-de-america-latina-y-el-caribe-registraron-avances-en-la-reduccion-de-la-mortalidad-materna-segun-nuevo-informe-de-la-onu&Itemid=340](https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=839:once-paises-de-america-latina-y-el-caribe-registraron-avances-en-la-reduccion-de-la-mortalidad-materna-segun-nuevo-informe-de-la-onu&Itemid=340)
5. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp O., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014 [consultado 8 April 2018]. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
6. World Health Organization. Mortalidad materna [Internet]. Febrero 2018 [consultado 22 September 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
7. Departamento Nacional de Planeación. Documento Conpes Social 140. Bogotá D.C. [Internet]. [Colaboracion.dnp.gov.co](http://colaboracion.dnp.gov.co). 2011 [consultado 10 April 2018]. Disponible en: <https://colaboracion.dnp.gov.co/cdt/conpes/social/140.pdf>
8. Área de Vigilancia en Salud Pública, Secretaría de protección social. Alcaldía Mayor de Tunja. Análisis de Situación de Salud con el Modelo de los Determinantes Sociales de Salud, Tunja - Boyacá [Internet]. 2017 [consultado 20 September 2018]. Disponible en: [http://www.boyaca.gov.co/SecSalud/images/Documentos/Asis2017/asis\\_municipal\\_2017\\_tunja.pdf](http://www.boyaca.gov.co/SecSalud/images/Documentos/Asis2017/asis_municipal_2017_tunja.pdf)
9. Dirección Técnica de Salud Pública – Secretaría de Salud de Boyacá. Análisis de Situación de Salud con El Modelo de los Determinantes Sociales de Salud, Boyacá [Internet]. 2017 [consultado 15 October 2018]. Disponible en: [http://www.boyaca.gov.co/SecSalud/images/Documentos/Asis2017/asis\\_departamental\\_boyaca\\_2017.pdf](http://www.boyaca.gov.co/SecSalud/images/Documentos/Asis2017/asis_departamental_boyaca_2017.pdf)
10. Pinilla ME., Mortalidad Materna, Equipo Funcional Maternidad Segura, Grupo Enfermedades No Transmisibles. Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública. Informe del evento Mortalidad Materna, Hasta Periodo Epidemiológico 13, Colombia, 2017. <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MORTALIDAD%20MATERNA%202017.pdf>
11. Mejía Monroy A., Martínez Restrepo A., Montes de Oca D., Bolatti H., Escobar Vidarte M., Enfermedad Tromboembólica Venosa y Embarazo. *FLASOG, GC*; 2014:1. 7. [Internet]. [Fasgo.org.ar](http://www.fasgo.org.ar). 2014 [consultado 10 March 2018]. Disponible en: [http://www.fasgo.org.ar/images/GUIA\\_FLASOG\\_ENFERMEDAD\\_TROMBOEMBOLICA\\_Y\\_EMBARAZO\\_2014.pdf](http://www.fasgo.org.ar/images/GUIA_FLASOG_ENFERMEDAD_TROMBOEMBOLICA_Y_EMBARAZO_2014.pdf)

12. Konkle B., Diagnosis and Management of Thrombosis in Pregnancy. *Birth Defects Research (Part C)* 105:185–189, 2015. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21104>
13. Kourlaba G e, Relakis J, Kontodimas S. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. – *International Journal Gynaecol Obstet*. 2016 [consultado 1 October 2018] <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.054>
14. Meng K., Hu X., Peng X., et al. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, Early Online: 1–9 ISSN: 1476-4954 (electronic) 2014. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.913130>
15. Virkus R., Løkegaard E., Lidegaard O., et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1.3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort *PLoS One*. 2014; 9(5) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096495>
16. Grillo-Ardila C, Mogollón-Mariño A, Amaya-Guío J, Molano-Franco D, Correa L. Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio [Internet]. [Revista.fecolsog.org](http://Revista.fecolsog.org). 2017 [consultado 10 March 2018]. Disponible en: <https://doi.org/10.18597/rcog.3084>
17. Silva-Herrera JL. Duque MA. Torres C. et al. Profilaxis trombo embólica en pacientes posparto. Estudio de corte transversal en tres instituciones en Colombia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2016 [consultado 10 March 2018]. <https://doi.org/10.18597/rcog.364>
18. Moreno C. Dirección de Epidemiología y Demografía. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de Situación de Salud. Colombia, 2017. [Internet]. Minsalud.gov.co. 2018 [consultado 3 November 2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-nacional-2017.pdf>
19. Blondon M. Casini A. Hoppe K. et al. Risks of Venous Thromboembolism after Cesarean Sections: A Meta-Analysis. *Chest Journal*. 2016. [consultado 13 November 2018]. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.05.021>
20. Caiafa J. Bastos M. Moura L. et al. Managing Venous Thromboembolism in Latin American Patients: Emerging Results from the Brazilian Registry. Thieme Medical Publishers. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28 (s3): 047-050

- <https://doi.org/10.1055/s-2002-34076>
21. Lindqvist P, Torsson J, Almqvist A, Bjorgell O. Postpartum thromboembolism: Severe events might be preventable using a new risk score model. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(5):1081–1087. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s2831>
  22. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *American Society of Hematology*. 2014; 387-392. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.387>
  23. Royal college of obstetricians and gynecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37<sup>a</sup> Abril 2015. 5. [Internet]. [Rcog.org.uk](http://Rcog.org.uk). 2015 [consultado 14 March 2018]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
  24. Bates SM., Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabalos 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*. [consultado 8 October 2018]. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>
  25. McIntock, C., Brighton, T., Chunilal, S., Dekker, G., McDonnell, N., Mcrae, S., Young, L. Recomendaciones para la prevención del tromboembolismo venoso asociado al embarazo. *Diario de Australia y Nueva Zelanda de Obstetricia y Ginecología*, 52, 3-13. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01357.x>
  26. Voon H Y, Cheng Chai M, et al. Postpartum thromboprophylaxis in a multireligious cohort: a retrospective review of indications and uptake. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2018. [Consultado 17 November 2018]. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1389867>
  27. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood* 2013 121:3953-3961. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-469551>
  28. Marshall A. *Diagnosis, Treatment, and Prevention of Venous Thromboembolism in Pregnancy*. *Postgraduate Medicine*, 2015. [Consultado 20 March 2018]. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.11.2830>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

# Uso de la miel en el manejo de las úlceras crónicas de miembros inferiores en el adulto.

## Revisión sistemática

José L Niño-Fandiño<sup>1</sup>; Leidy Hernández<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** las úlceras en miembros inferiores hacen parte de las enfermedades crónicas que afectan a la población mundial, las cuales generan deterioro en la calidad de vida de quienes las padecen. La miel es un alimento natural utilizado a lo largo de la historia de la humanidad con fines curativos para el manejo de las lesiones en la piel; sin embargo, el beneficio de su uso en el tratamiento de las úlceras de miembros inferiores no ha sido definido, ya que la evidencia actual es controversial.

**Objetivo:** evaluar la mejor evidencia científica disponible para determinar los beneficios de la miel en el tratamiento de las úlceras crónicas de miembros inferiores en la población adulta.

**Metodología:** se realizó una revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos controlados, aleatorizados en las bases de datos PubMed, Ovid, ProQuest, EBSCO, BIREME. Se incluyeron 9 ensayos clínicos controlados. Se evaluó la calidad metodológica según los parámetros de PeDro y se utilizaron criterios de la colaboración Cochrane para definir la presencia de sesgos de cada estudio.

**Resultados:** ocho de los 9 estudios incluidos reportaron desenlaces favorables en el uso de la miel. Los estudios contaron con buena calidad metodológica en su desarrollo, pero evidenciaron un riesgo poco claro de sesgo.

**Conclusión:** la evidencia disponible no permite establecer la utilidad de la miel en el manejo de las úlceras de miembros inferiores. La evidencia actual muestra poca claridad en términos de sesgos, por lo que es necesario realizar nuevos ensayos clínicos, con mejores criterios de intervención, para poder establecer el beneficio del uso de la miel en esta enfermedad

**Palabras clave:** úlceras de miembros inferiores, miel, revisión sistemática, vendaje compresivo, adulto.

<sup>1</sup> Clínica Palermo, Bogotá. Colombia

<sup>2</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja. Colombia

**Correspondencia:** José Luis Niño Fandiño, **Dirección:** Cra 3ra N# 8-1 Ramiriquí- Boyacá Colombia, **Teléfono** (+57) 3138173159 fax: N/A.

**Correo electrónico:** jlnino@uniboyaca.edu.co

**Citar este artículo así:**

Niño J, Hernández L. Uso de la miel en el manejo de las úlceras crónicas de miembros inferiores en el adulto. Revisión sistemática. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(1): 35-51. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.396>

## Use of honey in the management of chronic leg ulcers in adults. Systematic review.

### ABSTRACT

**Background:** Leg ulcer are part of chronic diseases that affect word population, generating a big burden in quality of life. Honey is a natural food used along humanity history as a topic medicine for skin conditions. The benefits of using honey as a treatment of chronic leg ulcers has not been clarified because off controversial evidence.

**Objectives:** This review assess the best scientific evidence to establish the benefits of using honey in chronic leg ulcers in adult population.

**Methods:** A systematic Review of randomized clinical trials was made in PubMed, Ovid, ProQuest, EBSCO and BIREME databases. 9 controlled clinical trials were included. Methodological quality was assessed using PeDro criteria. Risk of bias was assessed using Cochrane parameters.

**Results:** Eight of nine clinical trials included reported beneficial outcomes using honey in chronic leg ulcers treatment. Trials were made with good methodological quality however their had unclear risk of bias.

**Conclusion:** Available evidence does not let define the usefulness of applying honey in chronic leg ulcers. Data is unclear in terms of bias; thus, it is necessary to perform new randomized clinical trials with better intervention criteria to define if using topical honey in chronic leg ulcers is beneficial or not compared with conventional treatment

**Key words:** chronic leg ulcer, honey, systematic review, compression therapy, adult.

## Uso de mel no tratamento de úlceras crônicas dos membros inferiores no adulto. Revisão sistemática

### RESUMO

**Introdução:** as úlceras nos membros inferiores fazem parte das doenças crônicas que afetam a população mundial, as quais geram deterioração na qualidade de vida daqueles que sofrem com elas. O mel é um alimento natural usado ao longo da história da humanidade para fins de cura no tratamento de lesões de pele; no entanto, o benefício de seu uso no tratamento de úlceras nos membros inferiores não foi definido, pois a evidência atual é controversa.

**Objetivo:** avaliar a melhor evidência científica disponível para determinar os benefícios do mel no tratamento de úlceras crônicas de membros inferiores na população adulta.

**Metodologia:** foi realizada uma revisão sistemática da literatura de ensaios clínicos controlados, randomizados nas bases de dados PubMed, Ovid, ProQuest, EBSCO, BIREME. Nove ensaios clínicos controlados foram incluídos. A qualidade metodológica foi avaliada de acordo com os parâmetros PeDro e os critérios da Cochrane Collaboration foram utilizados para definir a presença de viés em cada estudo.

**Resultados:** Oito dos 9 estudos incluídos relataram resultados favoráveis no uso do mel. Os estudos tiveram boa qualidade metodológica em seu desenvolvimento, mas mostraram um risco claro de viés.

**Conclusão:** a evidência disponível não permite estabelecer a utilidade do mel no manejo de úlceras nos membros inferiores. A evidência atual mostra pouca clareza em termos de vieses, portanto, é necessário realizar novos ensaios clínicos, com melhores critérios de intervenção, a fim de estabelecer o benefício do uso do mel nesta doença.

**Palavras-chave:** úlceras de membros inferiores, mel, revisão sistemática, bandagem compressiva, adulto.

## INTRODUCCIÓN

Las úlceras en miembros inferiores son una enfermedad crónica no transmisible con alto impacto en la calidad de vida de los pacientes (1). La incidencia es mayor a medida que la expectativa de vida de la población mundial aumenta (2); en este sentido, según el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), existe una incidencia estimada entre el 0.1 % y el 0.3 % en el Reino Unido (3); adicionalmente, se cree que cerca del 1 % de la población sufrirá de úlceras en miembros inferiores alguna vez en su vida. Hasta el momento de la realización de este trabajo, no se cuenta con datos que indiquen si las cifras son similares a nivel local o regional (4).

Las úlceras en miembros inferiores son de causa multifactorial, sin embargo, el principal mecanismo fisiopatológico implicado en su desarrollo son los problemas vasculares, en los que se involucran mecanismos bioquímicos y moleculares complejos (5). La insuficiencia venosa crónica es la primera causa de ulceración en los miembros inferiores, seguido de la enfermedad arterial periférica, enfermedad venosa-arterial mixta y la úlcera neuropática causada por la diabetes mellitus (6).

El tratamiento de las úlceras crónicas de los miembros inferiores es variado a pesar de la existencia de guías de práctica clínica (7) y de los distintos tipos de apósitos útiles para tratar

esta enfermedad (8). El manejo convencional con vendaje compresivo se ve enfrentado a manejos alternativos, dentro de los cuales se destaca, a nivel mundial, el uso de la miel. Sin importar el contexto cultural; múltiples estudios descriptivos han reportado resultados favorables con el uso de este alimento (9-13).

La miel tiene factores antimicrobianos que favorecen el desbridamiento de las lesiones cutáneas y el crecimiento de tejido sano en el lecho de las úlceras; los principales dos factores son: la alta osmolaridad de la miel por el contenido saturado de azúcares y el contenido de peróxido de hidrógeno, producido por la enzima glucosa oxidasa. Por otra parte, con mecanismos que no son del todo claros, se ha observado que la miel es un elemento regulador de la inflamación, acelerando el proceso de cicatrización en las heridas tratadas con este alimento (14).

La presente revisión sistemática de la literatura busca evaluar el beneficio de la miel, frente al manejo convencional con vendaje compresivo en la población adulta que presenta úlceras crónicas de miembros inferiores.

## METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática de la literatura fue realizada acorde con los lineamientos descritos en la declaración PRISMA (15) y en el Manual Cochra-

ne para la conducción de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (16). El protocolo de investigación se encuentra registrado en PROSPERO y puede ser consultado libremente vía internet en CRD42018117056.

La búsqueda fue realizada por dos autores independientes (Niño J. y Hernández L.) desde agosto de 2018 hasta febrero de 2019. Fueron incluidos únicamente ensayos clínicos controlados; los términos de búsqueda se limitaron a los idiomas inglés y español y al periodo comprendido desde el 2008 hasta el 2018. Con el fin de hallar la evidencia publicada de manera más reciente, no se realizó búsqueda en la literatura gris. Los términos de búsqueda se verificaron en los sistemas Mesh y Decs (Tabla1).

**Tabla 1.** Términos de búsqueda y conectores utilizados en la búsqueda de la información

Base de datos	Términos de búsqueda
PubMed	leg ulcer [MeSH Terms] OR (“leg”[All Fields] AND “ulcer”[All Fields]) OR “leg ulcer”[All Fields] OR (“varicose ulcer”[MeSH Terms] OR (“varicose”[All Fields] AND “ulcer”[All Fields]) OR “varicose ulcer”[All Fields])) OR (“skin ulcer”[MeSH Terms] OR (“skin”[All Fields] AND “ulcer”[All Fields]) OR “skin ulcer”[All Fields])) OR (“diabetic foot”[MeSH Terms] OR (“diabetic”[All Fields] AND “foot”[All Fields]) OR “diabetic foot”[All Fields])) AND (“honey”[MeSH Terms] OR “honey”[All Fields])

Base de datos	Términos de búsqueda
Ovid	Leg ulcer OR venous Ulcer AND Honey
ProQuest	Leg ulcer AND honey
EBSCO	Honey AND Leg ulcer
BIREME	Honey AND Leg ulcer

Fuente:

### Selección de estudios

Con la estrategia PICO utilizada se buscó determinar la efectividad del uso de la miel, comparada con el manejo convencional en el tratamiento de las úlceras crónicas de miembros inferiores en el adulto. Los estudios publicados, tenidos en cuenta para la revisión, cuentan con el aval de los comités de ética locales de las instituciones donde fueron llevados a cabo.

### Extracción de datos

Dos revisores (Hernández L. y Niño J.) realizaron la evaluación de los artículos de texto completo, para elegibilidad e inclusión en el estudio de manera independiente; de igual manera, las discrepancias que se generaron fueron resueltas por consenso. Los mismos autores extrajeron de las características específicas de cada estudio diligenciando matrices con los datos recolectados. Los datos extraídos corresponden al tipo de estudio, año de publicación, número de sujetos

incluidos, sexo de los pacientes, tipo de úlcera, tamaño de la úlcera, tipo de intervención, tipo de control, tipo de desenlace, tiempo de seguimiento, presencia o no de infección y comorbilidades.

### **Evaluación de la calidad metodológica**

Dos revisores independientes (Hernández L. y Niño J.), en momentos distintos, evaluaron los artículos con los criterios PeDro (Physiotherapy evidence Database) para determinar la calidad metodológica de los estudios incluidos. La calificación se puntuó entre 1 y 10, con un punto de corte superior o igual a cinco para definir una adecuada calidad. Se evaluó la concordancia interobservador con el coeficiente Kappa de Fleiss, sin resultados leves ni pobres en la evaluación. Las discrepancias fueron resueltas de manera consensuada en presencia de un tercer evaluador (MQ).

En la revisión de la calidad metodológica, se encontró que todos los estudios presentaron criterios de inclusión claros. La asignación fue descrita como aleatoria en el 80 % de los estudios incluidos; sin embargo, el cegamiento y el enmascaramiento no se cumplieron de manera rigurosa en ninguno de los estudios revisados. Con respecto al reporte de resultados, cerca del 80 % de los estudios informan su tipo de análisis estadístico, el tipo de análisis de resultados y si se presentaron, o no, pérdidas durante el desarrollo de los estudios.

### **Evaluación del riesgo de sesgo**

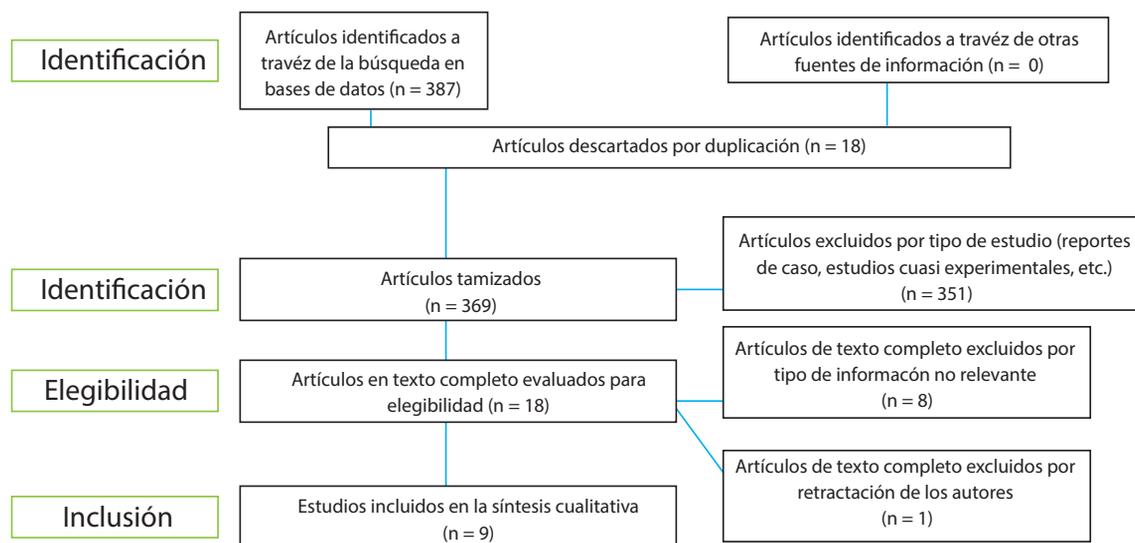
Se utilizó el programa Review Manager, (RevMan V.3.5) para establecer el riesgo individual de sesgos en los estudios incluidos.

## **RESULTADOS**

La búsqueda inicial de la literatura en las bases de datos arrojó 387 artículos científicos con los términos utilizados (Pubmed: 60, Ovid:73, BIREME: 63, EBSCO:191, ProQuest: 20); de este total de documentos, 351 manuscritos fueron eliminados por el tipo de diseño y 18 artículos se descartaron por duplicación en las bases de datos; adicionalmente, se encontraron 18 ensayos clínicos que contaban con texto completo, de los cuales ocho se retiraron por tener una temática irrelevante para la pregunta de investigación. Se descartó un artículo luego de ser retractado por los autores. Finalmente, se incluyeron 9 ensayos clínicos controlados aleatorizados en la revisión sistemática (17 - 25) (Figura 1).

El total de la población fue de 725 participantes, con inclusión en todos los estudios de pacientes de ambos sexos. La edad promedio reportada en los estudios se encuentra entre la quinta y la sexta década de la vida. La etiología de las lesiones fue de tipo venoso (20, 22), por pie diabético (18, 21, 23, 25), mixta y postraumática. Se describe la presencia de comorbilidades e infecciones como

**Figura 1** Diagrama PRISMA de inclusión de estudios.

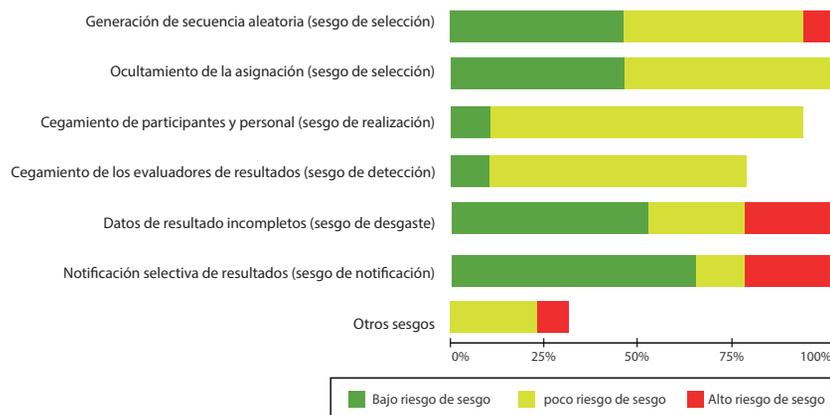


criterio de inclusión o exclusión en cada estudio y, de igual manera, el uso de tratamiento previo a la asignación, incluida la antibioticoterapia (Tabla 2).

Las intervenciones fueron diferentes en cada estudio, tanto para el grupo control como para el grupo de intervención. En el grupo de intervención se aplicó manuka honey (17, 20), medihoney (21, 22), miel silvestre de abejas (24) y miel de árbol de Neem (19). En la mayoría de las intervenciones se realizó desbridamiento de tipo mecánico o farmacológico de la lesión antes de la aplicación de la miel. En algunos grupos de intervención se aplicó vendaje compresivo, adicional a la aplicación de la miel (Tabla 2).

En la evaluación del riesgo de sesgo se encontró que el 50 % de los estudios mostraron bajo riesgo de sesgo de asignación aleatoria, frente a un 10 % que contó con alto riesgo y un 40 % con riesgo de sesgo poco claro. Se determinó una presencia alta de riesgo indeterminado de sesgo, para el cegamiento de los participantes y de los evaluadores de la intervención. El 50 % de los estudios mostraron riesgo de sesgo de asignación (Figura 2).

**Figura 2.** Resultado gráfico del riesgo de sesgos obtenido en Review Manager (RevMan V. 3.5). Se observa un alto porcentaje de presencia poco clara de riesgo de aleatorización, de asignación y de cegamiento.



Los resultados fueron reportados de maneras distintas en los estudios incluidos; en su mayoría, se reportó el tiempo de curación completa de la herida, el porcentaje de reducción en el tamaño de la herida, la presencia o ausencia de infección al final del estudio (24), la presencia de tejido de granulación viable como definición de curación completa (18), el tiempo de reducción al 50 % del tamaño de las lesiones y el cambio en el tamaño de la herida, al mismo tiempo en que fue llevado a cabo el estudio.

Únicamente cuatro estudios reportaron eventos adversos durante el tiempo de intervención (19, 20, 22, 25), independiente de la pérdida de sujetos a lo largo de cada investigación. Gulati y col. (19) reportaron dos pacientes con reacción alérgica a la yodopovidona; no reportaron eventos adversos con la administración de miel.

Jull y col. (20) reportaron 111 participantes con uno o más eventos adversos en una muestra de 200 participantes, el único evento estadísticamente significativo fue la presencia de dolor (RR = 2.5, IC 95 % 1.5-4.2 p=0.001).

Tsang K. y colaboradores (25) reportaron seis eventos adversos, cuatro de ellos en el grupo de manejo convencional, uno en el manejo con derivado de la plata y uno en el grupo de intervención con "Medihoney"; este último se describe como la aparición de úlceras de manera generalizada que requirieron manejo con antibióticos y corticosteroides orales.

Robson y colaboradores (22) indicaron la presencia de dolor en un participante y otros dos sujetos con empeoramiento de las lesiones en el grupo tratado con miel.

**Tabla 2.** Tabla de resultados

TÍTULO	AUTOR AÑO DE PUBLICACIÓN PAÍS	TIPO DE ESTUDIO No PARTICIPANTES	POBLACIÓN: EDAD, GÉNERO, TAMAÑO PROMEDIO DE LAS ÚLCERAS, PRESENCIA DE INFECCIÓN, ETIOLOGÍA, TRATAMIENTO PREVIO, SITIO DE LA ÚLCERA, ANTIGÜEDAD DE LA ÚLCERA	INTERVENCIÓN TIPO DE MIEL UTILIZADA, TIPO DE APLICACIÓN, USO DE OTROS MEDICAMENTOS	COMPARACIÓN TIPO DE TRATAMIENTO	DESENLACE
						TAMAÑO DE LA HERIDA PORCENTAJE DE CURACIÓN EN TIEMPO, CALIDAD DE VIDA, ERRADICACIÓN DE INFECCIÓN, TIEMPO DE CURACIÓN, EVENTOS ADVERSOS DIRECTOS.
A prospective Randomize Study to compare the effectiveness of honey Dressing vs Povidone iodine dressing in chronic wound healing.	Sonia Gulati. Ashia Qureshim Anurag Srivastava 2014 India	ECA n=42	Pacientes con edad promedio de 42 años, 36 hombres y seis mujeres. Tamaño promedio de la herida fue de 4,3 cm en el grupo intervención y 4.2 en el grupo control. Las heridas en ambos grupos se encontraban limpias debido al manejo previo antes de la aplicación de los apósitos. Las 21 úlceras fueron de etiología venosa, una de etiología arterial, ocho de etiología diabética, dos por presión y nueve fueron de causa traumática. Excluyendo una lesión en antebrazo y otra en espalda, las lesiones se encontraban en los miembros inferiores. La duración promedio de las úlceras fue de 27 meses en el grupo intervención y de 30 meses en el grupo control.	La miel fue preparada por un ayurvedaracharya, tomada de un árbol de nee, esterilizada con gamma irradiación. Se realizó lavado con solución salina previa a la aplicación del apósito. Aplicación de vendaje compresivo.	Yodo povidona 1 o 2 ml, previa limpieza con solución salina. Aplicación de vendaje compresivo.	Superficie de la herida seis semanas: 0.55 cm <sup>2</sup> para el grupo con miel, 1.9 para el grupo con yodo. P=0,000 Escala de dolor: uno para el grupo de la miel, cinco para el grupo con yodo. Sensación de confort, puntaje: nueve puntos para el grupo de la miel, seis para el grupo con yodo. Dos sujetos presentaron eventos adversos en el grupo control.
Randomized clinical trial of honey-impregnated dressing for venous leg ulcers.	Andrew jull. N Walker, Vparag, P molan, A. Rodgers 2008 Nueva Zelanda	ECA n=200	Edad promedio 66.9 para el grupo de miel, 68.3 para el grupo control. Participaron 48.7 mujeres en el grupo intervención y 49.2 en el grupo control frente a 51.3 hombres y 50.8 en los grupos de intervención y control, respectivamente. El área de la úlcera para el grupo de la miel fue de 2.7 cm <sup>2</sup> , el área de la úlcera en el grupo control fue de 2.6 cm <sup>2</sup> . El tiempo promedio de las úlceras fue de 20 semanas en el grupo intervención, 16 semanas en el grupo control. No se nombra la presencia de infección, ni la presencia de tratamiento previo, las úlceras fueron en miembros inferiores, todas de etiología vascular.	Manuka Honey y vendaje compresivo; el grado de compresión fue dejado a libre elección de la enfermera al cuidado de la lesión.  Toda la miel fue del mismo origen y se impregnó con alginato de calcio.	Se aplicaron apósitos a criterio de la enfermera tratante: alginato, hidrofibrina, hidrocoloides, espumas, hidrogel, etc. La compresión elástica fue determinada a gusto de la enfermera.	La curación completa a las 12 semanas se logró en el 55,6% en el grupo intervención, comparado con el 90% en el grupo control. Diferencia del 5,9%(IC 95% -4,3; 15,7). El tiempo de curación fue de 63,5 días para el grupo intervención y 65,3 días para el grupo control. La disminución en el área de la úlcera fue de 74,1% para el grupo intervención y de 65,5% para el grupo control HR 1,1 p=0,45 (IC 95% 0,8; 1,5). Se presentó infección en el 17,1% de los pacientes con el grupo intervención frente a 22,1% en el grupo control. En el grupo intervención 111 participantes reportaron eventos adversos frente al grupo control, en el que se reportaron 84 (RR 1,3 IC 95% 1,1- 1,6).
Manuka honey- impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers	Alexandros v Karamatos. Kostantinos N, Tzirogianannis. Stella A. Iraklianou 2012 Grecia	ECA n=63	La edad promedio de los participantes fue de 56 +/- 14 años en el grupo intervención frente a 57 +/- 15 años en el grupo control. Todas las úlceras fueron de etiología diabética, clasificadas como Wagner tipo I o II. Se realizó un desbridamiento meticuloso en la valoración inicial de las lesiones. Se tomaron cultivos en esta valoración para determinar la presencia de infección. Cuando el cultivo se halló positivo se inició cubrimiento antibiótico específico, pacientes con infecciones severas se hospitalizaron para manejo con antimicrobiano parenteral. Todos los cultivos iniciales fueron positivos.	Se utilizaron apósitos con malla de Medihoney, preparados por enfermeras ajenas al estudio. El apósito fue cambiado diariamente acorde con la mejoría clínica del paciente, siempre antecedido por el desbridamiento vigoroso.	Desbridamiento vigoroso seguido de aplicación de vendaje compresivo con gasas impregnadas en solución salina.	El 97% de las úlceras presentaron curación completa en el grupo intervención mientras que en el grupo control la curación completa fue para el 90% durante el tiempo que duró el estudio. La media de los días de curación en el grupo intervención fue de 31+/-4 días comparado con 43+/-3 días en el grupo control (p<0,05, IC 95% -10,7; -8,7). En el grupo intervención 78,13% de los pacientes presentaron heridas estériles a la semana de intervención, 15,62% a las dos semanas y el 6,25% a las cuatro semanas. En el grupo control 35,5% presentó úlceras estériles a la semana, 38,7% a las dos semanas, 12,9% a las cuatro semanas y el 12,9% a las seis semanas.

TÍTULO	AUTOR AÑO DE PUBLICACIÓN PAÍS	TIPO DE ESTUDIO No PARTICIPANTES	POBLACIÓN: EDAD, GÉNERO, TAMAÑO PROMEDIO DE LAS ÚLCERAS, PRESENCIA DE INFECCIÓN, ETIOLOGÍA, TRATAMIENTO PREVIO, SITIO DE LA ÚLCERA, ANTIGÜEDAD DE LA ÚLCERA	INTERVENCIÓN TIPO DE MIEL UTILIZADA, TIPO DE APLICACIÓN, USO DE OTROS MEDICAMENTOS	COMPARACIÓN TIPO DE TRATAMIENTO	DESENLACE
						TAMAÑO DE LA HERIDA PORCENTAJE DE CURACIÓN EN TIEMPO, CALIDAD DE VIDA, ERRADICACIÓN DE INFECCIÓN, TIEMPO DE CURACIÓN, EVENTOS ADVERSOS DIRECTOS.
Therapeutic efficacy of conventional treatment combined with manuka honey in the treatment of patients with diabetic foot ulcers: a randomized controlled study.	Mohameed Al Saeed 2013 Arabia Saudi	ECA n=57	Se incluyeron 17 hombres y 14 mujeres en el grupo intervención mientras que se incluyeron 14 hombres y 12 mujeres en el grupo control. La edad de los hombres en el grupo intervención fue de 54,6+/- 12,7 años, la de las mujeres fue de 58,7 +/-13,4. En el caso del grupo control, la edad de los hombres fue de 52,3 +/- 11,8 años, la de las mujeres 56,6 +/-14,1 años. Todas las úlceras fueron de etiología diabética, clasificadas como Wagner tipo II,III y IV.	Se aplicó un apósito con Manuka honey (apósito que contenía 35 gramos de Factor único Manuka. Adicionalmente, se aplicó vendaje compresivo, el cual se cambió diariamente o cuando fuera requerido debido a la humedad. Todos los pacientes recibieron manejo antiplaquetario, control de dieta, manejo de hipertensión arterial y dislipidemia. De presentarse infección, se inició antibioticoterapia. En los casos en que se vio la necesidad, se realizó drenaje de colecciones y desbridamiento quirúrgico.	Aplicación de vendaje compresivo con apósito impregnado en solución salina. Para el grupo control y el grupo intervención, se realizó lavado abundante con solución salina y yodopovidona; de presentarse alergia a este elemento, se aplicaba EUSOL.	El tiempo para erradicar la infección en el grupo de intervención fue de 11 días aproximadamente, la estancia hospitalaria fue de duración similar. En el grupo control el tiempo de erradicación de infección fue cercano a los 22 días, mientras que la estancia hospitalaria fue de 25 días aproximadamente. P<0.05  El porcentaje de curación completo de la herida a las seis semanas fue de 60% En el grupo intervención comparado con un 10% en el grupo control. A los seis meses fue del 90% en el grupo intervención frente al 45% en el grupo control.
A pilot randomized, controlled study of nanocrystalline silver, Manuka honey and conventional dressing in healing diabetic foot ulcer.	Ka-Kit Tsang, Enid Wai-Yung Kwong. Tony Shing - Shun To, Joanne wai-Yee China 2017	ECA n=31	La edad promedio del grupo control fue de 66,1 años, en el grupo de la intervención con plata fue de 63,36 años y en el de Medihoney fue de 65,6 años. Se incluyeron siete hombres en el grupo de plata, cuatro en el de Medihoney y siete en el control.  De manera respectiva, la distribución de mujeres fue de 4,6 y tres para el grupo de plata, miel y control. Todas las úlceras fueron en miembros inferiores y de etiología diabética. La duración de las úlceras en semanas fue de 11,45 para la plata, 12,8 para la miel y 14,7 para el manejo convencional. El tamaño promedio en cm <sup>2</sup> fue de 8,68 para la plata, 10,98 para la miel y 8,28 para el tratamiento convencional. Presentaron infección clínica de manera respectiva: cuatro úlceras en el grupo de plata, siete en el grupo de Medihoney y cuatro en el grupo control.	De ser necesario se realizaba desbridamiento en cada sesión; así mismo, se formularon antibióticos por vía oral o por vía parenteral en caso de presentar infección severa. Posteriormente, se aplicó un apósito impregnado con derivados de la plata con vendaje simple.  De ser necesario se realizaba desbridamiento en cada sesión; de igual manera, se formularon antibióticos por vía oral o por vía parenteral en caso de presentar infección severa. Posteriormente, se aplicó un apósito de Medihoney y vendaje simple.	De ser necesario se realizaba desbridamiento en cada sesión; así mismo, se formularon antibióticos por vía oral o por vía parenteral en caso de presentar infección severa. Posteriormente se aplicó un vendaje con malla de parafina.	Incidencia acumulada de curación completa a las 12 semanas para el grupo de plata fue del 81,8%, de la miel 50% y del grupo control 40%. El porcentaje de reducción en el tamaño de la herida las 12 semanas fue del 97,45% en el grupo de plata, 86,24% en el grupo de la miel y 76,91% en el grupo control (P<0.05). La cantidad de pacientes con presencia de biofilms las 12 semanas fue de dos en el grupo de plata, tres en el grupo con Medihoney y tres en el grupo con manejo convencional (P=0.27).  Se encontraron seis eventos adversos durante el estudio, cuatro en el grupo de manejo convencional, uno en el grupo de plata y otro en el grupo con miel. Sin embargo, no se presentó diferencia estadísticamente significativa (P=0.54).
Efficacy of Honey Dressing Versus Mechanical Debridement in Healing of Ulcers with Biofilms A Comparative Study	Suryaprakash A, Tejaswini.V, Girish K, Vikram S India 2018	ECA n=90	La edad promedio en el grupo intervención fue de 49,8 +/- 19 años, en el grupo control fue de 53,4 +/- 17,5 años. En cada grupo se incluyeron 37 hombres y ocho mujeres. El sitio de las lesiones y su etiología son desconocidas. Todas las úlceras presentaron biofilms al inicio del estudio.	Se realizó manejo de comorbilidades y antibioticoterapia según fuera requerido. Posteriormente, se realizó curación diaria aplicando miel silvestre en la herida.	Se realizó manejo de comorbilidades y antibioticoterapia según fuera requerido, posteriormente, se realizó desbridamiento mecánico y aplicación de apósitos con yodopovidona al 10%.	El tiempo promedio para lograr un tejido de granulación limpio fue de 14,7+/- 5,4 días para el grupo intervención frente a 17,9 +/- 7,5 días para el grupo control (p=0.025, confiabilidad del 95%). El tiempo promedio de curación de las úlceras fue de 21,9 +/- 10,5 días en el grupo intervención frente a 24,9 +/- 10,8 días para el grupo control (p=0.02, confiabilidad del 95%). Finalmente el tiempo de hospitalización en promedio fue de 34,1+/-15,7 días para el grupo control frente a 36+/- 15,8 días para el grupo intervención (p=0.004, confiabilidad del 95%).

TÍTULO	AUTOR AÑO DE PUBLICACIÓN PAÍS	TIPO DE ESTUDIO No PARTICIPANTES	POBLACIÓN: EDAD, GÉNERO, TAMAÑO PROMEDIO DE LAS ÚLCERAS, PRESENCIA DE INFECCIÓN, ETIOLOGÍA, TRATAMIENTO PREVIO, SITIO DE LA ÚLCERA, ANTIGÜEDAD DE LA ÚLCERA	INTERVENCIÓN TIPO DE MIEL UTILIZADA, TIPO DE APLICACIÓN, USO DE OTROS MEDICAMENTOS	COMPARACIÓN TIPO DE TRATAMIENTO	DESENLACE
						TAMAÑO DE LA HERIDA PORCENTAJE DE CURACIÓN EN TIEMPO, CALIDAD DE VIDA, ERRADICACIÓN DE INFECCIÓN, TIEMPO DE CURACIÓN, EVENTOS ADVERSOS DIRECTOS.
A comparative Study between Honey and povidone Iodine as dressing solution for wagner Type II diabetic foot ulcers.	A. Shukrimi, A. R Sulau- man. A Y Halim, A Azril. Malasia 2008	ECA n=30	30 pacientes de edades entre 31 y 51 años, distribuidos en igual relación de hombres a mujeres. Las úlceras eran de etiología diabética, Wagner II.	Todas las úlceras recibieron manejo con desbridamiento quirúrgico, se formuló antibioti- coterapia según prescripción médica. Se aplicó miel comercial posterior al lavado con solución salina. Se realizaron curaciones diarias por un residente de ortopedia.	Todas las úlceras recibieron manejo con desbridamiento quirúrgico, se formuló antibioticoterapia según prescripción médica. Se aplicó venda- je con apósito impregnado en yodo- povidona al 10%.	La duración media de curación en el grupo control fue de 15,4 días frente a 14,4 días en el grupo intervención. No se presentó diferencia estadísticamente significativa.
Standardized antibacterial honey (medihoney) with stan- dard therapy in wound care: Randomized clinical trial.	Val Robson, Susanna Dodd y Stephen Thomas United Kingdom 2008	ECA n=105	Se incluyeron 105 pacientes, 19 hombres y 33 mujeres en el grupo interven- ción, frente a 17 hombres y 36 mujeres en el grupo control. El promedio de edad fue de 68.2 +/- 15.5 años para el grupo control frente a 66.4 +/- 16.1 años en el grupo intervención. En el grupo intervención 35 úlceras fueron en miembros inferiores, frente a 38 del grupo control. No se incluyeron pa- cientes diabéticos en el estudio; quienes presentaran úlceras en miembros inferiores debían tener una úlcera menor a 12 semanas.	Se realizó aplicación de miel (Medihoney) directamente en la lesión, seguido de aplicación de un vendaje autoadherente. Ningún paciente recibió antibioticoterapia durante el estudio. Todos recibieron vendaje compresivo.	Se realizó desbridamiento con hydro- gel en caso de presentar tejido necró- tico; fuera de lo anterior, se realizó aplicación de vendaje compresivo. No se aplicó manejo antibiótico a ningún participante.	El tiempo de curación completo en el grupo intervención fue de 100 días frente a 140 días en el grupo control. RR 1.3 IC 0.77-2.19 P=0.321.  El tiempo promedio de la reducción del 50% del área de la herida fue de 32 días para el grupo intervención comparado con 46 días en el grupo control. HR 1.29 IC 0.82-20.3 P=0.266  Un paciente murió en cada brazo del estudio. Uno reportó dolor en el grupo intervención. Dos reportaron úlceras que empeoraron en el grupo de intervención y una en el grupo control.
Comparing negative pressure wound treatment with honey dressing inhealing of foot ulcers in diabetics.	Umar Bashir, Rasikh Mazsood, Hassan Shabbir. Pakistan 2018	ECA n=107	Se incluyeron 107 participantes, de los cuales 95 concluyeron el estudio. Se distribuyeron 51 en el grupo de VAC, 32 hombres y 19 mujeres. En el grupo de intervención con miel se incluyeron 44, 28 hombres y 16 mujeres. La edad promedio de los pacientes en el grupo de VAC fue de 48.5 años frente a 51 años en el grupo con miel. La mayoría de las úlceras en cada grupo se encontraban entre 11 cm <sup>2</sup> y 16 cm <sup>2</sup> con una media de 13.5 cm <sup>2</sup> . Se incluyeron pacientes con úlceras de etiología diabética, clasificados como Wagner tipo I o II.  Todos los pacientes fueron hospitalizados inicialmente y llevados a desbridamiento en salas de cirugía, de donde egresaron con uno de los dos tratamientos. Todos recibieron una dosis de cefalosporina de 3ª generación antes del procedimiento.	Se aplicó un sistema de vacío con drenaje tama- ño 14, previa aplicación de apósito empapado en solución salina y con una esponja seca. Los pacientes con imposibilidad para acceder a un sistema portátil requirieron manejo intrahos- pitalario.	Se aplicó miel esterilizada en la herida directamente, con una esponja seca y con vendaje sobrepuesto.	El tiempo para desarrollar el tejido de granulación sano fue de 18,2 días para el grupo manejado con VAC frente a 28.8 días en el manejado con miel.

## DISCUSIÓN

La revisión sistemática de la literatura siguió un protocolo previamente establecido. Se incluyeron 9 ensayos clínicos controlados en el análisis de calidad metodológica y de resultados; tres de ellos, Al Saeed M. y colaboradores (17), Suryaprakash A. y colaboradores (24), Shukrimi A. y colaboradores (23) no contaron con una adecuada calidad metodológica en el desarrollo de sus ensayos clínicos. Los seis ensayos restantes aprobaron el punto de corte para los criterios PeDro, sin embargo, el 80% presentó riesgo de sesgo de cegamiento y enmascaramiento.

Al aplicar los criterios de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo, se encontró concordancia con los resultados obtenidos de la escala PeDro: la mitad de los estudios mostraron bajo riesgo de asignación aleatoria y dos estudios presentaron bajo riesgo de cegamiento: Robson y colaboradores (22), Jull y colaboradores (20). Ni en la evaluación de la calidad metodológica ni en la aplicación de los criterios de Cochrane se encontró riesgo de sesgo en el reporte de resultados.

La población incluida en los estudios presentaba úlceras en miembros inferiores de distintos tipos; el 30 % de los ensayos incluyeron población con úlceras por insuficiencia venosa, el 40 % incluyó pacientes con pie diabético. Los tamaños de las

úlceras en el tiempo 0 de cada estudio fueron distintos y poco comparables entre sí (Tabla 2). No son claros los tiempos de aparición de las lesiones en nueve estudios, Robson V. y colaboradores, fueron los únicos en definir un tiempo de evolución de las úlceras (menor a 12 semanas), como criterio de inclusión en la población. Suryaprakash A. y colaboradores definieron como criterio de inclusión la presencia de biofilms en las úlceras; el resto de los estudios no definieron la presencia o no de infección como criterio de inclusión.

Las características de la miel fueron distintas en cada estudio, como se mencionó en la sección de resultados: Al Saeed y col., Gulatti y col., Robson y col., aplicaron vendaje compresivo en la intervención; para el caso de Bashir U. y col., la intervención con miel representó el grupo control; por otra parte, Jull y col aplicaron alginato de calcio adicional a la aplicación de la miel. Como se puede observar, las intervenciones fueron marcadamente heterogéneas, retomando el planteamiento inicial en el que, a pesar de existir guías de práctica clínica basadas en la evidencia (3,7), se encontraron múltiples tratamientos a criterio del clínico en los que se realizó la intervención, sin importar el país donde fue llevado a cabo el estudio. Aunque el nombre de cada miel sea diferente (Medihoney, Manuka honey miel de árbol Neem, etc) y teniendo en cuenta que la miel es un alimento universal, se desconoce si su compo-

sición química puede variar de acuerdo con el tratamiento para fines comerciales; adicionalmente, no es claro para nuestra revisión si la composición química de cada una de las mieles utilizadas en los estudios, con sus características independientes, muestran una modificación en los resultados obtenidos al final de cada estudio.

Este tipo de intervenciones no facilitan un análisis cuantitativo de la información y, por tanto, no permiten generar conclusiones con mayor fuerza estadística sobre el beneficio de la miel en el tratamiento de las úlceras de miembros inferiores. No obstante, siete estudios reportaron superioridad clínica en términos de tiempo de cicatrización y de reducción del tamaño de la herida (17,19-22, 24, 25), en la intervención con miel tópica. Uno de los estudios incluidos (Shukrimi A. y col.), reportó desenlaces similares en el grupo control y en el grupo intervención; por el contrario, Bashir U. y col., no reportaron superioridad clínica en el uso de la miel comparado con el uso de sistemas de vacío.

El presente estudio encontró información que sugiere el beneficio del uso de la miel, aplicada de manera tópica en los pacientes que presentan ulceración crónica de las extremidades inferiores. Los estudios incluidos en la revisión presentan riesgo indeterminado de sesgo, a pesar de que la mayoría de ellos cuentan con una acertada calidad metodológica, representada en un ade-

cuado reporte de resultados. Con la actual evidencia científica, no es posible definir si existe beneficio al utilizar la miel de manera rutinaria en el tratamiento de las úlceras crónicas de miembros inferiores.

Esta revisión sistemática de literatura encontró múltiples tratamientos a la hora de abordar las úlceras de miembros inferiores; asimismo, el manejo convencional está basado en el uso de vendaje compresivo asociado a la aplicación de apósitos especializados, soluciones antisépticas y desbridamiento. Hasta el momento, no se ha definido un tratamiento estandarizado para el tratamiento de esta enfermedad.

## LIMITACIONES

En el desarrollo de este estudio, se encontró que las intervenciones y las poblaciones incluidas en los ECC (Ensayos Clínicos Controlados) son heterogéneas, por lo que no es posible realizar un análisis estadístico más avanzado, como un meta-análisis. Son necesarios nuevos ECC con una buena calidad metodológica y bajo riesgo de sesgos, para poder definir si el uso de la miel realmente es útil en el manejo de esta enfermedad.

## FINANCIACIÓN

El presente estudio no recibió financiación por parte de ningún ente particular o empresa del sector salud.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores declara conflictos de interés. No presentan relación con alguno de los tratamientos o medicaciones revisados en el presente estudio.

## REFERENCIAS

1. Cruz-Quintana F, García-Caro MP, Pereira ER, Silva RMCRA, Joaquim FL. Impact of venous ulcers on patients' quality of life: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(4):2021–9. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0516>
2. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. Venous leg ulcer: Incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(3):381–6. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.121739>
3. Network SIG. Management of chronic venous leg ulcers. Management [Internet]. 2008;SIGN(June):Available from: [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/). Available from: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
4. Ramírez ND. Guías Colombianas para el diagnóstico y el manejo de los desórdenes crónicos de las venas. *Asovascular.*2009. Disponible en: <https://asovascular.com/images/asovascular/guias/Guias-Colombianas-para-el-Diagnostico-y-el-Manejo-de-los-Desordenes-Cronicos-de-las-Venas.pdf>
5. Crawford JM, Lal BK, Durán WN, Pappas PJ. Pathophysiology of venous ulceration. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(4):596–605. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.03.015>
6. Poskitt K, Gohel M. Vascular surgery – II. Chronic ulceration of the leg. *Surgery.* 2016;34(4):178,182. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2016.02.003>
7. O'Donnell TF, Partsch H, Stoughton J, Gloviczki P, Raffetto JD, Murad MH, et al. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2014;60(2):3S-59S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049>
8. Rucigaj TP. How to choose the proper dressing in venous leg ulcers care. *Rev Vasc Med.* 2014;2(2):58–61.
9. Sare JL. Leg ulcer management with topical medical honey. *Br J Community Nurs.* 2014;13(Sup4):S22–32. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2008.13.sup4.30930>

10. Mayer A, Slezak V, Takac P, Olejnik J, Majtan J. Treatment of non-healing leg ulcers with honeydew honey. *J Tissue Viability* [Internet]. 2014;23(3):94–7. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2014.08.001>
11. Dunford C, Cooper R, Molan P, White R. The use of honey in wound management. *Nurs Stand*. 2000;15(11):63–8. <https://doi.org/10.7748/ns2000.11.15.11.63.c2952>
12. Mohamed H, El Lenjawi B, Salma MA, Abdi S. Honey based therapy for the management of a recalcitrant diabetic foot ulcer. *J Tissue Viability* [Internet]. 2014;23(1):29–33. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2013.06.001>
13. Bibgari B, Moghaddam A, Santos K, Blaser G, Büchler A, Jansen G et al. Multicentre prospective observational study on professional wound care using honey (Medihoney™). *Int Wound J*. 2013;10(3):252–9. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.00970.x>
14. Lay-flurrie K. Honey in wound care: effects, clinical application and patient benefit. *Br J Nurs*. 2008;17(11): S30, S32–6. <https://doi.org/10.12968/bjon.2008.17.Sup5.29649>
15. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Rev Esp Nutr Humana y Diet*. 2016;20(2):148–60.
16. Centro Cochrane Iberoamericano T. Manual Cochrane revisiones sistemáticas de intervenciones, Versión 5.1.0 [Internet]. 2011. 1–639 p.
17. Al Saeed M. Therapeutic Efficacy of Conventional Treatment Combined with Manuka Honey in the Treatment of Patients with Diabetic Foot Ulcers : A Randomized Controlled Study. *Egypt J Hosp Med*. 2014;53(1):1064–71. <https://doi.org/10.12816/0001668>
18. Maqsood R, Bashir U, Hassan S. Comparing negative pressure wound treatment with honey dressing in healing of foot ulcers in diabetics. *Pakistan Armed Forces Med J*. 2018;68(1):34–8.
19. Gulati S, Qureshi A, Srivastava A, Kataria K, Kumar P, Ji AB. A Prospective Randomized Study to Compare the Effectiveness of Honey Dressing vs. Povidone Iodine Dressing in Chronic Wound Healing. *Indian J Surg*. 2014;76(3):193–8. <https://doi.org/10.1007/s12262-012-0682-6>
20. Jull A, Parag V, Walker N, Rodgers A, Molan P. Randomized clinical trial of honey-

- impregnated dressings for venous leg ulcers. *Br J Surg.* 2007;95(2):175–82. <https://doi.org/10.1002/bjs.6059>
21. Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Iraklianos SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, Melidonis AL. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2012;11(3):259–63. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01082.x>
22. Robson V, Dodd S, Thomas S. Standardized antibacterial honey (Medihoney™) with standard therapy in wound care: Randomized clinical trial. *J Adv Nurs.* 2009;65(3):565–75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2008.04923.x>
23. Shukrimi A, Sulaiman AR, Halim AY, Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. *Med J Malaysia.* 2008;63(1):44–6.
24. Suryaprakash A, Tejaswini V, Girish K, Vikram S. Efficacy of Honey Dressing Versus Mechanical Debridement in Healing of Ulcers with Biofilms A Comparative Study. *J Krishna Inst Med Sci Univ.* 2018;7(2):49–55.
25. Tsang KK, Kwong EWY, To TSS, Chung JWY, Wong TKS. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5294890>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

# Early childhood caries and risk factors in young children of medium-low socioeconomic status, Ecuador

Janeth Parra-Coronel<sup>1</sup>, Diana Astudillo-Neira<sup>2</sup>, Johana Ortiz-Ulloa<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Early childhood caries (ECC) is one of the most common infectious diseases for infants and preschool children.

**Objective:** To evaluate early childhood caries and risk factors associated with dietary practices and nutritional status in children of 10-48 months old.

**Materials and Methods:** A cross-sectional study was performed on 142 children of medium-low socio-economic status from a governmental child-care center in Cuenca, Ecuador. Dental health, nutritional status and dietary patterns were assessed through clinical examination, anthropometric measurements and 24-hours dietary recalls, respectively.

**Results:** Early childhood caries prevalence was high (95.8%) mostly of advanced stage (83.1%). No associations with nutritional status. Daily consumption of cariogenic foods was significantly higher during weekdays ( $11.1 \pm 1.4$ ) ( $p < 0.001$ ). The diet was categorized as low cariogenic risk ( $< 34$ ). Child's age (OR=1.1; 95% CI: 1.041, 1.160,  $p = 0.001$ ) and the plaque index (OR=4.9; 95% CI: 1.331, 17.82;  $p = 0.017$ ) were positive determinants for advanced caries.

**Conclusions:** The deteriorated dental health of this population was evidenced, being worse at older ages without any association with dietary patterns.

**Key words:** dental caries, nutritional status, child, diet, cariogenic agents.

<sup>1</sup> Faculty of Dentistry, Cuenca University, Cuenca, Ecuador

<sup>2</sup> Department of Biosciences, Food Nutrition and Health Research Unit. Faculty of Chemical Sciences, Cuenca University. Cuenca, Ecuador.

**Correspondence author:** Janeth Parra-Coronel. Faculty of Dentistry, Cuenca University, Av. El Paraíso s/n. P.O.Box 01.01.168. Cuenca, Ecuador.

**Email:** [judith.parra@ucuenca.edu.ec](mailto:judith.parra@ucuenca.edu.ec). Telephone: +5937405100 Ext. 3200

### Citar este artículo así:

Parra-Coronel J, Astudillo-Neira D, Ortiz-Ulloa J. Early childhood caries and risk factors in young children of medium-low socioeconomic status, Ecuador. *Revista Investig Salud Univ Boyacá*. 2020;7(1): 52-70. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.451>

## Caries de la temprana infancia y factores de riesgo en niños de nivel socioeconómico medio-bajo, Ecuador

### RESUMEN

**Introducción:** La caries de la temprana infancia (CTI) es una de las enfermedades infecciosas más comunes en infantes y niños preescolares.

**Objetivo:** Evaluar la caries de la temprana infancia y los factores de riesgo asociados con prácticas dietarias y el estado nutricional en niños de 10-48 meses de edad.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio transversal en 142 niños de nivel socioeconómico medio-bajo de un centro infantil gubernamental en Cuenca, Ecuador. La salud dental, estado nutricional y patrones dietarios se evaluaron mediante exámenes clínicos, mediciones antropométricas y recordatorios de 24 horas, respectivamente.

**Resultados:** La prevalencia de caries de la temprana infancia fue alta (95.8%) mayoritariamente en etapa avanzada (83.1%). No se observaron asociaciones con el estado nutricional. El consumo diario de alimentos cariogénicos fue significativamente mayor entre semana ( $11,1 \pm 1,4$ ) ( $p < 0,001$ ). La dieta fue categorizada como de bajo riesgo cariogénico ( $< 34$ ). La edad del niño ( $OR = 1,1$ ;  $IC\ 95\%: 1,041, 1,160$ ,  $p = 0,001$ ) y el índice de placa ( $OR = 4,9$ ;  $IC\ 95\%: 1,331, 17,82$ ;  $p = 0,017$ ) fueron determinantes positivos de caries avanzada.

**Conclusión:** El deterioro de la salud dental de esta población se evidenció, empeorando a edades mayores sin asociación con los patrones dietarios.

**Palabras clave:** caries dental, estado nutricional, niño, dieta, agentes cariogénicos.

## Cárie na primeira infância e fatores de risco em crianças de nível socioeconômico médio-baixo, Equador

### RESUMO

**Introdução.** A cárie da primeira infância (CPI) é uma das enfermidades infecciosas mais comuns em crianças pre-escolares.

**Objetivo:** Avaliar a cárie da primeira infância e fatores de risco associados com práticas dietárias e estado nutricional de crianças de 10-48 meses.

**Materiais e métodos.** Realizou-se um estudo transversal em 142 crianças de nível socioeconômico médio-baixo do centro infantil governamental em Cuenca, Equador. A saúde dental, estado nutricional e padrões dietários se avaliaram mediante exames clínicos, medições antropométricas e lembretes de 24 horas respectivamente.

**Resultados:** A prevalência de cárie da primeira infância foi alta (95.8%) principalmente em estágio avançado (83.1%). Não se observaram relações com o estado nutricional. O consumo diário de alimentos cariogênicos foi significativamente maior entre semana ( $11,1 \pm 1,4$ ) ( $p < 0,001$ ). A dieta foi categorizada como de baixo risco cariogênico ( $< 34$ ). A idade das crianças ( $OR = 1.1$ ;  $IC\ 95\%: 1.041, 1.160, p = 0.001$ ) e o índice de placa ( $OR = 4.9$ ;  $IC\ 95\%: 1.331, 17.82$ ;  $p = 0.017$ ) foi determinante em cárie avançada positiva.

**Conclusão:** O deterioro da saúde dental dessa população se evidenciou, piorando as idades mais velhas sem relação com os padrões dietários.

**Palavras-Chave:** cárie dental, estado nutricional, criança, dieta, agente cariogênicos

## INTRODUCTION

Early childhood caries (ECC) is one of the most common infectious diseases affecting dentition of 60-90% of infants and preschool children (1). In addition, ECC is considered a good marker of social inequalities, being a common health problem among vulnerable communities such as indigenous and ethnic minority groups (2). In Latin America, ECC prevalence fluctuates between 44-93 % (3-6). ECC is mainly a result of the presence of bacterial plaque in combination with other factors such as deficient oral hygiene practices, lack of knowledge of the parents and child caring personnel and deprived socioeconomic conditions (7-10). Moreover, cariogenic diet is one of the major etiological factors of ECC.

The cariogenic risk increases according to food pH, adhesiveness, consistency, occasion and frequency of consumption of cariogenic foods (11-13). In addition, the contribution of breastfeeding to ECC development is controversial (14). Some reports have suggested prolonged and nocturnal breastfeeding as risk factor of ECC (15-17) yet relatively few cohort studies have examined potential dietary risk factors at this age. This study aimed to investigate the associations between feeding frequency at age 12 months and caries prevalence at age 3 years. Methods: In this prospective birth cohort of 345 Brazilian children, all foods and drinks consumed at age

12 months, including bottle-use and breastfeeding, were recorded using two 24-hour infant dietary recalls with mothers. The prevalence of early childhood caries (ECC, meanwhile others have not observed such negative dental effects (18). Considering the lack of evidence, actions towards dental caries prevention are only limited to suggest less frequent breastfeeding intervals once complementary foods have been introduced (15) yet relatively few cohort studies have examined potential dietary risk factors at this age. This study aimed to investigate the associations between feeding frequency at age 12 months and caries prevalence at age 3 years. Methods: In this prospective birth cohort of 345 Brazilian children, all foods and drinks consumed at age 12 months, including bottle-use and breastfeeding, were recorded using two 24-hour infant dietary recalls with mothers. The prevalence of early childhood caries (ECC).

The assessment of the oral health status is the first step for health planners according to the goals of the World Health Organization (WHO) set by 2020 (19). In Ecuador, few studies on ECC have been performed reporting rates up to 52% (20). The design of regional ECC prevention programs requires research evidence on risk factors associated to this public health problem. In order to contribute to this evidence, this study aimed to evaluate the prevalence and severity of ECC and the risk factors associated with dietary practices

and nutritional status in infants and preschool children from 10 to 48 months old in Cuenca, Ecuador.

## MATERIAL & METHODS

The observational study was based on a descriptive cross-sectional design. It was conducted between May 2013 and December 2014 in 142 children of 10-48 months old enrolled at the governmental Child Care Centre (CCC) "Perpetuo Socorro", located in the urban area of Cuenca, Ecuador. All children were eligible, except for those under dental treatment at the time of the study or prolonged antibiotic treatment, and to present tooth enamel defects, mental disabilities and systemic diseases.

Socioeconomic status was assessed applying a survey of the National Institute of Statistics and Censuses of Ecuador (21). Anthropometric measurements were taken in duplicate by trained personnel following standardized methods (22). Weight was measured using an electronic scale SECA model 803 (Hanover, USA) with an accuracy of 0.1 kg. Infant length was measured with a length board SECA model 210 (Hanover, USA) and height of older children was measured using a stadiometer HEALTH-O-METER model Portrod (Alsip, USA), both with an accuracy of 0.1 cm. Z-scores for length-for-age (LAZ), weight-for-age (WAZ) and BMI-for-age were calculated using

the WHO 2006 growth standard references (23) and stunting, underweight and overweight were defined following the WHO criteria (24).

To assess dietary patterns and cariogenic foods, parents and home caregivers were surveyed. Information about bottle foods (type and utensils) and added sugar was assessed based on the recommendations of Becerra et al (1,25). Habitual dietary intake was determined by two 24-hours recalls applied on a week and weekend days to the caregivers. Quantification of consumption amounts was performed by comparison with a standardized kit of household containers (26). Food recipes (ingredients, quantities and preparation) served at the CCC followed a set menu that was obtained from the staff. In addition, ingredients were weighted during food preparation as well as the portion served to the child. Information of food recipes received at home was collected from the parents. Food cariogenicity was categorized based on consistency, occasion and frequency of consumption (12,27). For consistency, individual foods and/or recipes were classified by their moisture content as dry (0-25%), semi-humid (25.1-62.5%) and humid (62.6-100%) (3,11). Foods were also classified according to the moment of consumption, i.e. periods with an interval of at least 2 hours of fasting to allow recovering a normal pH of the saliva (25). Moments of consumption at the CCC were defined as consumption at arrival (around 08h00 to 09h00), at

mid-morning (10h00-11h00), at lunch (11h30-12h30) and at mid-afternoon (15h00-16h00). Moments of consumption outside the CCC corresponded to the period from the exit of the CCC to the arrival next day. Foods were classified according to the frequency of consumption based on the cariogenic potential value (CAP). This was determined using a daily-consumption frequency survey based on a list of foods containing fermentable sugars which lead to a pH decrease, enamel demineralization and proliferation of cariogenic bacteria (12,27). The individual cariogenic potential value (CAP) score was calculated using the formula  $CAP = (A \times B) + (A \times C)$  (12,27), being A the consumption (sugary drinks, unsweetened masses, candies, sugary masses, sugar); B the frequency (0: no consumption; 1: consumption of two or more times a week, 2: consumption once a day, and 3: consumption twice or more times a day), and C the occasion (1: cariogenic foods consumption during meals time, and 5: if the consumption was between meals). Based on the CAP scores, cariogenic risk was categorized as low (10-33); moderate (34-79), and high (80-144) (12,27).

Oral-dental examination was carried out by last-year Dentistry students under continuous supervision of the researchers that acted as external observers. Followed methods were validated according to WHO criteria (4,28), and an intra- and extra-observer concordance of 0.80 of Kappa

index was obtained (5,29). Dental examination was performed through clinical observation and exploration with natural light (30) using a standardized diagnostic kit containing a flat mirror # 5, blunt browser (Medro-german brand), and a WHO periodontal probe (Proclinc) Michigan calibrated with a 0.5 mm sphere. Children were examined in dorsal-decubitus position, using the knee-knee technique for younger children. After examination, dental plaque was removed with sterile gauze or dental brushing according to the child's age and their collaboration. Flossing was also performed. Löe Silness plaque index (PII) was evaluated after a relative isolation for caries risk categorization (31). Oral cavity was divided into six parts and the free surfaces were inspected: (5-5) (6-1) (6-4) (7- 5) (8-1) (8-4). Tooth in eruption process was discarded from the examination and it was substituted by the contiguous tooth. If one of the target teeth for evaluation was absent, if was subtracted from the total number of surfaces considered for PII calculation. Values assigned to the presence of plaque were 0 (no plaque), 1 (no visible plaque but evidenced with the explorer), 2 (visible plaque) and 3 (visible plaque around the tooth). PII was obtained dividing the total surface score by the total number of surfaces evaluated (4 surfaces x number of teeth). A PII greater than or equal to 1 is considered a caries risk (32).

Presence of dental caries was evaluated according to the clinical criteria of ECC of the Ame-

rican Academy of Paediatric Dentistry (AAPD) (33) and the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS II) (30). ICDAS II diagnosis criteria consider 6 codes: code 0 (sound tooth surface or no evidence of caries after air drying for 5 seconds; surfaces with developmental defects); code 1 (first visual change in enamel characterized as carious opacity or discoloration -white or brown lesion-); code 2 (surfaces with carious opacity -white spot lesion- and/or brown carious discoloration in wet conditions), code 3 (superficial enamel loss of <0.5 mm or microcavity on dry enamel, without visible dentin); code 4 (dark dentin shade seen through wet enamel, with or without superficial enamel loss); code 5 (cavity with visible dentin >0.5mm up to 50% of the dental surface); and code 6 (extensive cavity more than 50% of the dental surface or crowns destroyed by caries) (34). Incipient or initial caries was defined as the sum of the codes 1 and 2; meanwhile codes 3-6 were considered as cavitated caries (35). Dental caries was also evaluated according to the AAPD criteria that define ECC as the presence of one or more surfaces with caries (cavitated or non-cavitated) or sealed/lost due to caries in children until 71 months old. Additionally, severe ECC was defined as any caries sign on smooth surfaces in children under 3 years-old, when one or more smooth surfaces of upper anterior primary teeth have cavitary lesions, sealed or lost by caries, or when the number of decayed, sealed or lost teeth due to caries was  $\geq 4$  teeth at

3 years-old,  $\geq 5$  at 4 years-old and  $\geq 6$  at 5 years-old (36).

Descriptive analysis was applied to present the distribution of the participants according to age and sex, nutritional status according to sex, and dietary patterns and dental health according to the child's age. Chi-square tests for categorical variables, meanwhile two sided Student's t-test and analysis of variance were applied for continuous variables. Associations of the studied variables with caries were assessed through bivariate regression models. A linear regression model was used for the continuous ICDAS 3-6 score, whereas a logistic regression model was used for the binary outcomes of initial caries (ICDAS 1-2) and advance caries (ICDAS 3-6).

Data entry was done in duplicate using EpiData software 3.1 (EpiData Association, Odense, Denmark). Lucille food intake 0.1 program was used to process consumption data at individual and group levels, and at the level of total intake, by recipe and by ingredients (37) Data management and analysis were performed in Stata 10.0 (Stata Corporation, College Station, TX) setting statistical significance at p-value less than 0.05.

The study was approved by the Ethical Committee of the Faculty of Dentistry in Cuenca University (2012), Cuenca, Ecuador (Code number: UC-SFOD-2013-0033-M). After explaining the

objectives of the study to the CCC authorities, workers and to the parents/caregivers, signed informed consents were obtained prior to the execution of the study. At the end of the study, informative workshops about preventive health and dental hygiene measures were organized for the parents.

## RESULTS

The socioeconomic status of an initial population of 150 participants' households was categorized as 6.7% medium-high, 25.3% medium, 46% medium-low and 22% low. From it, 142 households decided to participate in the study. The main characteristics of the participants and nutritional status are presented in Table 1. The distribution according to the child's age categories and sex was not homogenous ( $p=0.004$ ). Regarding nutritional status, a relatively high prevalence of possible risk of overweight in female (17.7 %) and male children (23.8 %) ( $p=0.668$ ) was remarkable.

Child dietary practices according to age are presented in Table 2. The consumption of bottle foods (milk and substitutes) was diverse and varied according to the child's age ( $p=0.010$ ). Remarkably, cow's milk was the highest consumed beverage (80.4 %); while very low consumption of breastmilk mixed with cow's milk (8 %) and formula (1 %) was observed, which hindered its

**Table 1.** Main characteristics and nutritional status of the participants (n=142).

Characteristics	Pooled (n=142)	Male (n=80)	Female (n=62)	p-value
<b>Child's age (months)</b>	31.8 ±	30.7 ±	33.1 ±	0.169
<b>(mean ± SD)</b>	10.4	10.8	9.7	
10-23 months (%)	24.7 %	35 %	11.3 %	0.004
24-35 months (%)	36.6 %	30 %	45.2 %	
36-48 months (%)	38.7 %	35 %	43.5 %	
<b>Nutritional status</b>				
<b>Length-for-age Z-score</b>	-1.1 ±	-1.2 ±	-1.0 ±	0.245
<b>(mean ± SD)</b>	1.1	1.2	0.9	
Stunted (<-2SD) (%)	15.5 %	21.3 %	8.1 %	0.031
<b>Weight-for-age Z-score</b>	0.4 ± 0.8	-0.5 ±	-0.3 ±	0.153
<b>(mean ± SD)</b>		0.9	0.8	
Underweight (<-2SD) (%)	2.8 %	3.8 %	1.6 %	0.445
<b>BMI-for-age Z-score</b>	0.5 ± 0.9	0.4 ±	0.5 ±	0.771
<b>(mean ± SD)</b>		0.9	0.9	
Possible risk of overweight (1-2SD) (%)	21.1 %	23.8 %	17.7 %	0.668
Overweight (2-3SD) (%)	4.2 %	3.8 %	4.8 %	

Fuente:

further assessment. The utensils used for bottle foods were also diverse but not significantly different according to age ( $p=0.063$ ). Caregivers referred that almost all children (92%) surpassed the global recommendation of limiting sucrose intake to maximum three times a day (38). This sugar consumption showed a slight but not significant increase according to age ( $p=0.118$ ). In addition, most children received foods with added sugar at night, independently of the child's age (84 %,  $p=0.885$ ). Daily consumption of cariogenic foods was significantly different between weekdays ( $11.1 \pm 1.4$  foods) compared to the intake during the weekends ( $7.5 \pm 1.8$  foods) ( $p<0.001$ ). Even though, consumption patterns based on food consistency were similar and considered of low cariogenicity. Watery foods were the most consumed (73.3 % weekday and 64 % weekend) followed by soft foods (19.8 % weekday and 26 % weekend) without differing significantly according to the child's age ( $p=0.454$  and  $p=0.323$ , respectively). Moreover, the CAP of the weekdays' diet ( $33.4 \pm 17.3$ ) was also significantly higher than the CAP of the weekends' diet ( $28.2 \pm 16.6$ ) ( $p=0.011$ ). However, this was predominantly categorized as low. The number of moments of consumption of cariogenic foods also differed significantly according the main care place of the child, i.e. weekday ( $5.1 \pm 0.7$ ) vs. weekend ( $4.3 \pm 0.9$ ) ( $p<0.001$ ), being similar across age categories ( $p=0.495$  weekday and  $p=0.796$  weekend).

The dental health was assessed according to the child's age and these results are presented in Table 3. The prevalence of ECC was remarkably high (95.8%). Most children (83.1%) presented advanced caries (ICDAS 3-6). Initial caries decreased statistically according to age ( $p=0.004$ ), from 33.3 % in the youngest children (10-23 months) to 5.6% in the oldest group (36-48 months). This matched with the gradual increase of advanced caries prevalence. Code 2 was the most abundant lesion ( $6.2 \pm 5.4$ ) followed by code 3 ( $3.3 \pm 3.3$ ) that increases significantly according to the age ( $p=0.029$  and  $p=0.0001$ , respectively). In average, two dental surfaces with serious deterioration were observed in children from 10-35 months old, and three surfaces in children from 36-48 months old. Gradual increase of dental surfaces with non-cavitated and cavitated caries was also dependent of the child's age, reaching an average of  $7.1 \pm 6.4$  and  $11.1 \pm 9.8$  surfaces at 36-48 months old, respectively.

**Table 2.** Child dietary practices according to age categories.

Characteristics	Pooled (%)	10-23 mo (%)	24-35 mo (%)	36-48 mo (%)	p-value
<b>Bottle foods given at home (n=138)</b>					
Cow's milk	80.4	70.6	82.4	84.9	
Human and cow's milk	8	23.5	3.9	1.9	
Soy and cow's milk	8	2.9	11.8	7.6	
Formula	1.5	0	0	3.8	0.010
Formula and cow's milk	1.5	0	2	1.9	
Formula and human milk	0.7	2.9	0	0	
<b>Utensil used for bottle foods (n=138)</b>					
Cup	61.6	47.1	68.6	64.2	
Cup and bottle	32.6	35.3	29.4	34	
Cup and breast feeding	3.6	11.8	2	0	0.063
Cup, bottle and breast feeding	1.5	2.9	0	1.9	
Bottle and breast feeding	0.7	2.9	0	0	
<b>Sugar intake throughout the day (n=138)</b>					
2 times	2.2	5.9	2	0	
3 times	5.8	11.8	5.9	1.9	0.118
> 3 times	92	82.3	92.1	98.1	
<b>Sugar added at night (n=117)</b>					
Yes	84.8	82.4	86.3	84.9	0.885
<b>Daily consumption of cariogenic foods during weekday (mostly at the care centre) (n=121)</b>					
Total number of foods (mean ± SD)	11.1 ± 1.4	11.3 ± 1.7	10.9 ± 1.4	11.1 ± 1.2	0.454
Dried foods (0-25 %H)	6.9	5.3	7.0	7.7	
Soft foods (25-62.5 %H)	19.8	22.8	20.0	18.8	
Watery foods (62.5-100 %H)	73.3	71.9	73.0	73.5	

Characteristics	Pooled (%)	10-23 mo (%)	24-35 mo (%)	36-48 mo (%)	p-value
<b>Daily consumption of cariogenic foods during weekend (at home) (n=121)</b>					
Total number of foods (mean ± SD)	7.5 ± 1.8	7.9 ± 1.7	7.3 ± 1.9	7.3 ± 1.7	0.323
Dried foods (0-25 %H)	10	13	8	10	
Soft foods (25-62.5 %H)	26	25	27	25	
Watery foods (62.5-100 %H)	64	62	65	65	
<b>Daily CPV – recall from weekday (mostly at the care centre) (n=142) (mean ± SD)</b>					
Low (<33)	52.8	48.6	53.9	54.6	
Medium (34-79)	46.5	51.4	46.2	43.6	0.731
High (80-144)	0.7	0	0	1.8	
<b>Daily CPV – recall from weekend (at home) (n=142) (mean ± SD)</b>					
Low (<33)	64.8	77.1	61.5	60	
Medium (34-79)	35.2	22.9	38.5	40	0.209
High (80-144)	-	-	-	-	
<b>Moments of consumption of cariogenic foods</b>					
During weekday (mostly at the care centre) (n=103) (mean ± SD)	5.1 ± 0.7	5.1 ± 0.7 24 %	5.2 ± 0.7 34 %	5.1 ± 0.6 42 %	0.495
During weekend (at home) (n=105) (mean ± SD)	4.3 ± 0.9	4.2 ± 0.7 26 %	4.3 ± 0.9 35 %	4.4 ± 0.9 39 %	0.796

**Table 3.** Dental health of the participants according to age categories (n=142).

Characteristics	Pooled (n=142) (%)	10-23 mo (n=35) (%)	24-35 mo (n=52) (%)	36-48 mo (n=55) (%)	p-value
<b>Early childhood caries by ADA</b>					
Healthy children	4.3	14.3	0	1.8	0.003
Severe caries	95.8	85.7	100	98.2	
<b>Early childhood caries by ICDAS 1-6</b>	95.8	85.7	100	98.2	0.003

Characteristics	Pooled (n=142) (%)	10-23 mo (n=35) (%)	24-35 mo (n=52) (%)	36-48 mo (n=55) (%)	p-value
Initial caries (ICDAS 1-2)	16.9	33.3	19.2	5.6	0.004
Advanced caries (ICDAS 3-6)	83.1	66.7	80.8	94.4	
ICDAS 0 (n=6) <sup>a,b</sup>	42.0 ± 29.9	32.8 ± 22.0	-	88 <sup>c</sup>	-
ICDAS 1 (n=66)	1.6 ± 2.5	0.5 ± 1.2	2.0 ± 3.0	1.8 ± 2.5	0.015
ICDAS 2 (n=128)	6.2 ± 5.4	4.1 ± 4.4	6.7 ± 4.4	7.1 ± 6.4	0.029
ICDAS 3 (n=104)	3.3 ± 3.3	1.8 ± 2.9	3.0 ± 2.8	4.6 ± 3.4	0.0001
ICDAS 4 (n=43)	0.7 ± 1.4	0.4 ± 1.1	0.8 ± 1.5	0.8 ± 1.3	0.314
ICDAS 5 (n=47)	0.9 ± 1.6	0.6 ± 1.5	0.8 ± 1.5	1.1 ± 1.7	0.265
ICDAS 6 (n=47)	2.3 ± 6.7	1.7 ± 6.0	1.8 ± 5.5	3.1 ± 7.7	0.498
Caries by dental surface and white spot	95.8	85.7	100	98.2	0.003
Number of surfaces with caries	7.8 ± 8.9	4.5 ± 7.4	6.5 ± 7.9	11.1 ± 9.8	0.0009
Number of surfaces with white spot	6.2 ± 5.3	4.2 ± 4.3	6.7 ± 4.4	7.1 ± 6.4	0.035
Löe -Silness plaque index (PII ≥ 1)	95.1	88.6	94.2	100	0.048

a ICDAS values are presented as mean ± SD of number of dental surfaces.

b Number of children that presented a specific ICDAS value. A child could present more than one type of lesion.

c Unique value.

Associations of caries with anthropometric, dietary and dental health-related variables were assessed through bivariate regression models (Table 4). From all tested factors, they showed positive associations with ICDAS 3-6 scores were observed only with the Löe Silness plaque index ( $p=0.010$ ; 95% CI: 1.177, 8.666) and child's age ( $p=0.016$ ; 95% CI: 0.032, 0.306). High plaque index was the most important determinant for the occurrence of advanced caries (OR=4.9; 95% CI: 1.331, 17.82;  $p=0.017$ ). Moreover, most children showed caries risk (95.1%) with a significant

increase according to age ( $p=0.048$ ), rising up to 100% for children of 36-48 months old. The increment of the child's age was also a positive determinant for the occurrence of advanced caries (OR=1.1; 95% CI: 1.041, 1.160,  $p=0.001$ ). Besides, a multiple regression model was constructed with all demographic, nutritional status, dietary factors and plaque index (data not shown). In this adjusted model, child's age increment was the only statistical significant determinant for occurrence of advanced caries (OR=1.1; 95% CI: 1.036, 1.223,  $p=0.005$ ).

**Table 4.** Bivariate regression models for ICDAS 3-6 score (linear regression) and for advanced caries (ICDAS 3-6) (logistic regression) (n=136)

	ICDAS 3-6 score			Advanced caries		
	Coefficient	95% CI	p-value	Odds ratio (OR)	95% CI	p-value
Child age (months)	0.17	0.032; 0.306	0.016	1.1	1.041; 1.160	0.001
Female gender	-2.32	-5.113; 0.472	0.103	0.8	0.327; 1.980	0.637
BMI-for-age Z-score	-0.51	-2.089; 1.074	0.527	1.4	0.827; 2.336	0.214
Length-for-age Z-score	0.80	-0.651; 2.250	0.278	1.0	0.617; 1.567	0.942
Weight-for-age Z-score	0.27	-1.461; 2.008	0.755	1.2	0.714; 2.177	0.438
Löe Silness plaque index	4.92	1.177; 8.666	0.010	4.9	1.331; 17.82	0.017
Utensil used for bottle foods: Cup & bottle vs. Cup <sup>a</sup>	1.50	-0.282; 3.285	0.098	1.3	0.450; 3.580	0.652
Sugar intake throughout the day	3.71	-0.142; 7.555	0.059	2.3	0.869; 6.225	0.093
Sugar added at night	0.23	-3.762; 4.212	0.911	1.3	0.391; 4.361	0.665
Daily CPV - weekday	-0.002	-0.083; 0.078	0.950	1.0	0.973; 1.024	0.891
Daily CPV - weekend	0.016	-0.070; 0.101	0.713	1.0	0.982; 1.041	0.455
<b>Cariogenic foods:</b>						
Daily consumption - weekday						
Dried foods	1.38	-0.381; 3.150	0.123	1.3	0.711; 2.383	0.393
Soft foods	-0.035	-0.956; 0.886	0.940	0.9	0.703; 1.236	0.625
Watery foods	-0.009	-0.762; 0.745	0.982	1.1	0.845; 1.351	0.580
Daily consumption - weekend						
Dried foods	0.92	-0.580; 2.418	0.228	1.2	0.696; 1.969	0.552
Soft foods	0.29	-0.693; 1.265	0.565	0.8	0.571; 1.072	0.126
Watery foods	0.44	-0.233; 1.110	0.199	1.2	0.941; 1.525	0.143
Moments of consumption						
During weekday	0.42	-1.827; 2.670	0.711	1.1	0.470; 2.408	0.881
During weekend	0.39	-1.573; 2.357	0.693	1.5	0.791; 2.662	0.229

<sup>a</sup> Regression models were constructed for the most common utensils used for bottle foods: cup & bottle vs. solely cup (n=125)

## DISCUSSION

In this study, ECC and associated risk factors (nutritional status and dietary patterns) in Ecuadorian children were evaluated. High prevalence of ECC and Löe Silness plaque index evidenced the deteriorated dental health of the studied population. A similar ECC prevalence has been reported among studies carried out in different developing countries, particularly in vulnerable populations of low socio-economical level (39). Similarly to this study, a high ECC prevalence has been reported in the Peruvian Amazon region (97%) (40) and it was much higher than in other studies carried out in neighbor regions, such as in La Boquilla, Cartagena, Colombia (60%) (3); in Calbuco, Chile (53%)(5) and in Quito, Ecuador (52%) (20).

ECC occurrence has been previously associated to the number of teeth erupted, child's age, dietary habits and hygiene practices, as well as social and behavioural determinants such as use of bottle, ethnicity and socio-economic status (39)The increased severity of ECC at older ages has been reported in several publications (3,5,20,35,40). In the present study, the association of child's age with ECC was very remarkable. However, the particular occurrence of non-cavitated lesions (ICDAS 1-2) seemed to follow an opposite trend but it denoted lesions' worsening and a marked increment of cavitated lesions in older children. Irregular oral hygienic practices are also consi-

dered as critical risk factors in ECC development (41,42). This is even worsened with high frequency of sugary drinks intake at bedtime (42). Oral hygienic practices could not be successfully assessed in this study due to social constrains. When surveying, caregivers referred to follow the best practices while the opposite was evidenced by clinical examination. To avoid or diminish such social bias, more sensitive strategies to assess oral hygienic practices should be developed and tested.

Dietary habits, especially sugar intake, have an important impact in the development of ECC (11,17,43). It has also been reported that caries development is related to high carbohydrate-low fat diet intake (44). In particular, the influence of the frequent consumption of sucrose between main meals on the initiation and progression of ECC has been highlighted elsewhere (44); meanwhile cow's milk is considered the least cariogenic food (13). In general, the studied dietary practices were considered of low cariogenic risk and no association with ECC was observed. Nevertheless, the delivered diet at childcare center, which is very generic among different public and private care centers, could be improved since this was more cariogenic in comparison to the weekend practices (i.e. mainly at home).

In this study, dietary practices and nutritional status of young children of medium-low socio-economic status were assessed as risk factors of

early childhood caries. Advanced caries and white spot were determining epidemiological indicators in this child community. Furthermore, the diagnosis of incipient injuries allowed a complete assessment of dental health, which are not evident by using other indexes.

Child's age and plaque index were identified as determinants of advanced caries, meanwhile diverse aspects that define diet cariogenicity were not associated. Nevertheless, more cariogenic diets might impact considerably on the occurrence of advanced caries and it should be further assessed. Different strategies to improve oral hygiene and dietary practices should be designed and proposed to childcare centres, which are daily sharing school environments that could offer good opportunities to apply those strategies with closely parental involvement.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to the Faculties of Dentistry and Chemical Sciences of Cuenca University for their support to develop this study. We are also grateful with the thesis students that contributed with data collection.

### DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST

The authors hereby declare that there are not conflicts of interest.

### FINANCIAL SUPPORT

This manuscript is a result of a non-financed supported research project.

### REFERENCES

1. World Health Organization. The world health report 2003: shaping the future. 2003. Available from: [https://www.who.int/whr/2003/en/whr03\\_en.pdf](https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf)
2. Baggio S, Abarca M, Bodenmann P, Gehri M, Madrid C. Early childhood caries in Switzerland: A marker of social inequalities. *BMC Oral Health*. 2015;15(1):82. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0066-y>
3. González-Martínez F, Sánchez-Pedraza R, Carmona-Arango L. Indicadores de Riesgo para la Caries ental en Niños Preescolares de La boquilla Cartagena. *Rev Salud Publ*. 2009;11(4):620–30. <https://doi.org/10.1590/s0124-00642009000400013>.
4. Costa LR, Daher A, Queiroz MG. Early childhood caries and body mass index in young children from low income families. *Int J Environ Res Pu*. 2013;10(3):867–78. <https://doi.org/10.3390/ijerph10030867>.
5. Zaror Sánchez C, Pineda Toledo P, Orellana Cáceres JJ. Prevalencia de Caries Temprana de

- la Infancia y sus Factores Asociados en Niños Chilenos de 2 y 4 Años. *Int J Odontostomatol*. 2011;5(2):171–7. <https://doi.org/10.4067/s0718-381x2011000200010>.
6. Corrêa-Faria P, Paixão-Gonçalves S, Paiva SM, Martins-Júnior PA, Vieira-Andrade RG, Marques LS, et al. Dental caries, but not malocclusion or developmental defects, negatively impacts preschoolers' quality of life. *Int J Paediatr Dent*. 2016;26(3):211–9. <https://doi.org/10.1111/ipd.12190>
  7. Wigen TI, Wang NJ. Caries and background factors in Norwegian and immigrant 5-year-old children. *Community Dent Oral*. 2010;38(1):19–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2009.00502.x>
  8. Wulaerhan J, Abudureyimu A, Bao XL, Zhao J. Risk determinants associated with early childhood caries in Uygur children: A preschool-based cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2014;14(1):136. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-136>
  9. Choi E-J, Lee S-H, Kim Y-J. Quantitative real-time polymerase chain reaction for *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in dental plaque samples and its association with early childhood caries. *Int J Paediatr Dent*. 2009 Mar;19(2):141–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2008.00942.x>
  10. Folayan MO, Kolawole KA, Oziegbe EO, Oyedele T, Oshomoji O V., Chukwumah NM, et al. Prevalence, and early childhood caries risk indicators in preschool children in suburban Nigeria. *BMC Oral Health*. 2015;15(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0058-y>
  11. Mobley C, Marshall TA, Milgrom P, Coldwell SE. The Contribution of Dietary Factors to Dental Caries and Disparities in Caries. *Academic Pediatrics*. 2009;410–4. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2009.09.008>
  12. Vaisman B, Martinez M. Aseoramiento Dietético Para El Control De Caries En Niños. *Rev Latinoam Ortod y Odontoped*. 2004;1–11.
  13. Nunes AMM, Da Silva AAM, Alves CMC, Hugo FN, Ribeiro CCC. Factors underlying the polarization of early childhood caries within a high-risk population. *BMC Public Health*. 2014;14(1):988. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-988>
  14. Arora A, Scott JA, Bhole S, Do L, Schwarz E, Blinkhorn AS. Early childhood feeding practices and dental caries in preschool children: A multi-centre birth cohort study. *BMC Public Health*. 2011;11:28. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-28>

15. Feldens CA, Rodrigues PH, de Anastácio G, Vítolo MR, Chaffee BW. Feeding frequency in infancy and dental caries in childhood: a prospective cohort study. *Int Dent J*. 2018;68(2):113–21. <https://doi.org/10.1111/ijj.12333>
16. Sayegh, A., Dini, E. L., Holt, R. D., & Bedi R. Oral health, sociodemographic factors, dietary and oral hygiene practices in Jordanian children. *J Dent*. 2005;33(5):379–88. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2004.10.015>
17. Harris NG-G F. *Odontología Preventiva Primaria*. 6 a edición en inglés, 2 a edición español ed. México. Moderno M, editor. 2005.
18. Mohebbi SZ, Virtanen JI, Vahid-Golpayegani M VM. Feeding habits as determinants of early childhood caries in a population where prolonged breastfeeding is the norm. *Community Dent Oral*. 2008;36:363–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2007.00408.x>
19. Hobdell M, Petersen PE, Clarkson J, Johnson N. Global goals for oral health 2020. *Int Dent J* [Internet]. 2003 Oct;53(5):285–8. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1875-595X.2003.tb00761.x>
20. Valarezo Bravo T, Mariño Solis S. Prevalencia de caries temprana de la infancia en cuatro guarderías del norte de Quito-Ecuador. *Dominio las Ciencias* [Internet]. 2017;3(1):278–97. Available from: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>
21. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos del Ecuador. Encuesta de Estratificación del Nivel Socioeconómico NSE 2011 [Internet]. 2011. 2011. Available from: [www.inec.gob.ec%5Cr](http://www.inec.gob.ec%5Cr)
22. Cogill B. *Anthropometric Indicators Measurement Guide*. Washington, DC: Food and Nutrition Technical Assistance (FANTA) Project, FHI 360. 2003. 23–38 p.
23. Espejo, MR. WHO Child Growth Standards: Methods and Development. *J R Stat Soc: Series A (Statistics in Society)*. 2007; 170(2), 512-512.
24. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva, Switzerland. 2000. Available from: [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/)
25. Becerra da Silva L. *Tratado de Odontopediatría*. In: Tomo 1. 2th ed. Colombia; 2018. p. 489.
26. Ochoa-Avilés A, Verstraeten R, Lachat C, Andrade S, Van Camp J, Donoso S, et al.

- Dietary intake practices associated with cardiovascular risk in urban and rural Ecuadorian adolescents: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14(1):939. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-939>
27. Giacaman RA, Fernández CE, Díaz S. N. Consumo de carbohidratos fermentables en la dieta medido mediante un sistema de puntaje para la cariogenicidad y experiencia de caries en jóvenes y adultos. *Rev Chil Nutr*. 2012;39(4):116–22. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182012000400002>
  28. Rubio JM, Salazar FS, Osés JA, González VL. Criterios Mínimos para los Estudios Epidemiológicos de la Salud Dental en Escolares. *Rev Esp Salud Publ*. 1997;71:231–42. <https://doi.org/10.1590/s1135-57271997000300002>
  29. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159. <https://doi.org/10.2307/2529310>
  30. Ismail AI, Sohn W TM et al. The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries. *Community Dent Oral*. 2007;35(3):170–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2007.00347.x>
  31. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*. 1963;21(6):533–51. <https://doi.org/10.3109/00016356309011240>
  32. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22(1):121–35. <https://doi.org/10.3109/00016356408993968>
  33. Council O. Definition of Early Childhood Caries (ECC). *MychildrensteethOrg* [Internet]. 2008;4(3):15. Available from: [http://www.mychildrensteeth.org/assets/2/7/D\\_ECC.pdf](http://www.mychildrensteeth.org/assets/2/7/D_ECC.pdf)
  34. Shivakumar K, Prasad S, Chandu G. International Caries Detection and Assessment System: A new paradigm in detection of dental caries. *J Conserv Dent*. 2009;12(1):10. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.53335>
  35. Toutouni H, Nokhostin M-R, Amaechi BT, Zafarmand AH. The Prevalence of Early Childhood Caries among 24 to 36 Months Old Children of Iran: Using the Novel ICDAS-II Method. *J Dent*. 2015;16(4):362–36270.
  36. American Academy of Pediatric Dentistry A. Policy on early childhood caries (ECC): Classifications, consequences, and preventive strategies. *Pediatr Dent*. 2018;40(6):60–2.

37. Universiteit Gent B. 0.1Lfi, Lucille food intake 0.1. 2010.
38. Dean J, Avery D, Mc Donald R. Odontología para el niño y el adolescente. In: Amolca, editor. Odontología para el niño y el adolescente. 9th ed. Colombia; 2014. p. 153.
39. Prakash P, Subramaniam P, Durgesh BH, Konde S. Prevalence of early childhood caries and associated risk factors in preschool children of urban Bangalore, India: A cross-sectional study. *Eur J Dent.* 2012;6(2):141–52. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698943>
40. Acosta Yoplac K. Prevalencia de caries y su relación con el estado nutricional en niños de 3 a 5 años de instituciones educativas iniciales de la región Amazonas en el año 2016. Lima, Perú. 2019 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017. Available from: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/5586/Acosta\\_yk.pdf?sequence=1](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/5586/Acosta_yk.pdf?sequence=1)
41. Sun H Bin, Zhang W, Zhou X Bin. Risk Factors associated with Early Childhood Caries. *Chin J Dent Res.* 2017;20(2):97–104. <https://doi.org/10.3290/j.cjdr.a38274>
42. Hoffmeister L, Moya P, Vidal C, Benadof D. Factors associated with early childhood caries in Chile. *Gac Sanit.* 2016;30(1):59–62. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2015.09.005>
43. Alazmah A. Early childhood caries: A review. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18(8):732–7. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2116>
44. Gustafsson BE, Quensel CE, Lanke LS, Lundqvist C, Grahnén H, Bonow BE, et al. The effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontol Scand.* 1953;11(3–4):232–364. <https://doi.org/10.3109/00016355308993925>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

# Díadas de cuidado y competencia para cuidar al alta hospitalaria en un hospital de Bogotá

Jenny C Rojas-Barbosa<sup>1</sup>, Mónica P Quemba-Mesa<sup>2</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Con frecuencia las personas con enfermedades crónicas requieren un cuidado especial en su hogar, siendo en este contexto fundamental la competencia de cuidado.

**Objetivo.** Identificar las características y asociaciones del cuidado informal y de la competencia para cuidar de la díada cuidador-persona con enfermedad crónica, durante el alta hospitalaria en un hospital de alta complejidad de Bogotá – 2016.

**Metodología.** Estudio cuantitativo–descriptivo, transversal-analítico; en la medición se usó la encuesta de caracterización de la díada: cuidador-persona con enfermedad crónica, y el instrumento de competencia de cuidado en el hogar, versión abreviada CUIDAR.

**Resultados.** Participaron 97 díadas. Los cuidadores eran, en su mayoría, mujeres (79,4%) con edad promedio de 43,7 ( $\pm 15,5$ ) años, con una trayectoria como cuidadores en promedio de 4,3 años. Las personas con enfermedad crónica eran mayormente mujeres (67,0%), con edad promedio de 64,3 años, y con antecedentes patológicos de diabetes mellitus (55,7%) e hipertensión arterial (48,5%). Cuidadores perciben sentir carga (61,9%) y pacientes ser una carga (57,7%); las díadas perciben mínima satisfacción con el apoyo recibido y están más familiarizadas con el uso del teléfono y televisión. La competencia para cuidar fue valorada como alta por el cuidador (44,8 puntos promedio). Dimensiones de la competencia de cuidado se asociaron ( $p < 0,05$ ) con escolaridad, compromiso religioso, carga percibida, edad del paciente, entre otros aspectos.

**Conclusiones.** Las díadas de cuidado cuentan con características relacionadas con el nivel de competencia para el cuidado, estas son de importancia en la estructuración de intervenciones para mejorar el bienestar de los cuidadores.

**Palabras clave:** enfermedad crónica; cuidadores; alta del paciente; atención domiciliaria de salud.

<sup>1</sup> Fundación Santafe de Bogotá. Bogotá. Colombia

<sup>2</sup> Universidad de Boyacá. Tunja. Boyacá. Colombia

**Correspondencia:** Mónica Paola Quemba Mesa. Dirección: Calle 73 # 2H-22 apto 401 Tunja, Colombia, Teléfono 3138501108.

**Correo electrónico:** mpquemba@uniboyaca.edu.co

**Citar este artículo así:**

Rojas Barbosa JC, Quemba Mesa MP. Díadas de cuidado y competencia para cuidar al alta hospitalaria en un hospital de Bogotá. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(1): 71-86. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.417>

## Days of care and competition to care for hospital discharge in a Bogotá hospital

### ABSTRACT

**Introduction.** People with chronic diseases often require special care in their home, being in this fundamental context the competence of care.

**Objective.** Identify the characteristics and associations of informal care and competition to take care of the "Caregiver-Person" dyads with chronic illness during hospital discharge in a high complexity hospital in Bogotá - 2016.

**Methodology.** Quantitative - descriptive, analytical cross-sectional study, using the "Characterization survey of the Caregiver-Person dyad with chronic disease" and the instrument of "Home care competence - abbreviated version CUIDAR-"

**Results.** 97 days participated. Caregivers were mostly women (79,4%) with an average age of 43,7 years old and have been caregivers in average 4,3 years. The people with chronic disease were mostly women (67,0%) with an average age of 64,3 years old and with a pathological history of diabetes mellitus (55,7%) and high blood pressure (48,5%). Caregivers perceive feeling a burden (61,9%) and patients being a burden (57,7%), dyads perceive minimal satisfaction with the support received, and they are more familiar with the use of phone and television. The competence to care was rated as high by the caregiver (44,8 points average). Dimensions of care competence were associated ( $p < 0,05$ ) with schooling, religious commitment, perceived burden, patient age, among other aspects.

**Conclusions.** Caregiver-Person dyads have characteristics related to the level of competence for care, these are being of importance in structuring interventions to improve the well-being of caregivers.

**Keywords.** chronic disease; caregivers; patient discharge; home nursing.

## Diades de cuidado e competência para cuidar da alta hospitalar em um hospital de Bogotá

### RESUMO

**Introdução.** As pessoas com doenças crônicas frequentemente necessitam de cuidados especiais em seu domicílio, sendo neste contexto fundamental a competência de cuidar.

**Objetivo.** Identificar as características e associações de atenção informal e competição para cuidar das díades "Cuidador-Pessoa" com doença crônica durante a alta hospitalar em um hospital de alta complexidade em Bogotá - 2016.

**Metodologia.** Estudo quantitativo - descritivo, analítico, transversal, utilizando o "Levantamento de caracterização da díade Cuidador-Pessoa com doença crônica" e o instrumento "Competência em assistência domiciliar - versão abreviada CUIDAR-"

**Resultados.** 97 díades participaram. Os cuidadores eram em sua maioria mulheres (79,4%), com idade média de 43,7 anos e cuidadores em média 4,3 anos. As pessoas com doença crônica eram majoritariamente mulheres (67,0%), com idade média de 64,3 anos e história patológica de diabetes mellitus (55,7%) e hipertensão arterial (48,5%). Os cuidadores percebem sentir um fardo (61,9%) e os pacientes um fardo (57,7%), as díades percebem uma satisfação mínima com o apoio recebido e estão mais familiarizados com o uso de telefone e televisão. A competência para cuidar foi classificada como alta pelo cuidador (44,8 pontos em média). As dimensões da competência assistencial foram associadas ( $p < 0,05$ ) à escolaridade, comprometimento religioso, carga percebida, idade do paciente, entre outros aspectos.

**Conclusões.** os dias de atendimento têm características relacionadas ao nível de competência para o cuidado, sendo de importância na estruturação de intervenções para melhorar o bem-estar dos cuidadores.

**Palavras-chave:** doença crônica; cuidadores; alta do paciente; assistência médica domiciliar.

## INTRODUCCIÓN

Las personas con Enfermedades Crónicas no Transmisibles (ECNT) requieren, por la evolución y pronóstico de este tipo de patologías, un cuidado especial que va mucho más allá del escenario hospitalario; en este sentido, es de vital importancia tanto el proceso de alta hospitalaria como el rol del cuidador en este contexto, pues el egreso al hogar implica, para el cuidador y para el paciente, la toma de decisiones sobre cuándo y cómo comenzar o terminar las actividades de cuidado, como: modificar medicamentos, iniciar planes de emergencia, adoptar las rutinas o buscar la ayuda profesional (1).

El estudio de la competencia de cuidado del cuidador familiar, es decir, “la habilidad que se desarrolla y se constituye en aspectos positivos de la experiencia del cuidado de una persona con enfermedad crónica” (2), se hace fundamental como medida para evaluar integralmente las capacidades, habilidades y actitudes para el cuidado en el hogar de quien ejerce el rol de cuidador, ya que el cuidado de otra persona como proceso terapéutico e interpersonal, es dinámico y exige responsabilidad y compromiso en el actuar (3).

El cuidado que brindan los cuidadores familiares se encuentra enmarcado en un contexto complejo, en el cual se aumenta tanto de la esperanza de vida como de la prevalencia de las ECNT. De

acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se evidencia que las ECNT están creciendo de forma sostenida en numerosos países de ingresos bajos y medios, hecho que se relaciona con la transición sociodemográfica en la que se estiman el crecimiento en la esperanza de vida, con un promedio para el 2030 de entre 70 y 80 años; el decremento en la natalidad; unas pautas de consumo y cambios en los modos de vida; la urbanización, y la comercialización mundial (4).

En Colombia, la hipertensión y la diabetes mellitus son las principales enfermedades precursoras de ECNT como la insuficiencia renal, en población cada vez más senil (5). Para el periodo 2014, se reportaron por entidades administradoras del régimen contributivo un 67,84% de personas diagnosticadas con hipertensión arterial, un 29,80% de afiliados al régimen subsidiado con este diagnóstico, y un 2,36% fueron reportados por Fuerzas Militares y Policía Nacional (5). En el caso de la Diabetes Mellitus, se encontró un 74,35% de personas diagnosticadas y afiliadas al régimen contributivo, un 22,88% afiliadas al régimen subsidiado y un 2,77% afiliados al régimen de especial (5).

El aumento de los adultos mayores con ECNT presenta un panorama importante desde el punto de vista de la salud pública, pues es frecuente encontrar que ellos viven con una o varias enfermedades crónicas, las cuales se acompañan de

discapacidad física, psíquica, sensorial y mental; todo lo anterior, lleva a la persona a tener algún grado de dependencia en las actividades de la vida diaria (6). En este sentido, dichos adultos mayores pueden ser, parcial o totalmente, dependientes en las actividades de la vida diaria; además, requieren cambios en su estilo de vida, los cuales deben ser progresivos, ya que traen consigo necesidades y procesos de adaptación (7). En este contexto, se hace necesario el apoyo del cuidador familiar quien, por lo general, es una persona cercana o con grado de parentesco que, de acuerdo con los estudios regionales, tiene las siguientes características: sexo femenino en un 87.8% (madre, esposa o hija), rango de edad entre 27 y 83 años, y alto riesgo de desarrollar el síndrome del cuidador (problemas físicos como algias musculares, cansancio, dolor de espalda y cefalea; además de la aparición de problemas psicológicos como irritabilidad, ansiedad y depresión) (6).

Diversos trabajos escritos justifican la importancia de estudiar la competencia del cuidador familiar del paciente con ECNT; adicionalmente, constituyen un valioso aporte al conocimiento de las necesidades de cuidado, en escenarios extra hospitalarios como el hogar. Así mismo, teniendo en cuenta las dinámicas en salud actuales, con estancias hospitalarias más cortas y la asignación de responsabilidades de autogestión y manejo al paciente y su familia en el hogar, describir el fenómeno de la competencia del cuidador familiar

cobra un valor importante en el ámbito de la investigación clínica que orientará en la generación de intervenciones interdisciplinarias integrales, acordes con estas realidades.

Se hace necesario que el personal de salud determine que tan preparado y dispuesto está el cuidador, aspecto que se puede establecer a través del análisis de la competencia de cuidado del cuidador, herramienta integral que media de forma positiva y brinda estabilidad en la relación de cuidado de la díada (8). Por lo anterior, este estudio se realiza con el objetivo de identificar las características y asociaciones del cuidado informal y de la competencia para cuidar la díada cuidador-persona con enfermedad crónica durante el alta hospitalaria en un hospital de alta complejidad de Bogotá – 2016.

## METODOLOGÍA

Estudio cuantitativo–descriptivo, de corte transversal analítico. La población estuvo conformada por las díadas de cuidado–paciente con ECNT hospitalizado y su cuidador, de una institución hospitalaria de alta complejidad de la ciudad de Bogotá, durante el año 2016. La muestra mínima requerida fue de 97 díadas de cuidado, calculada con el programa Epidat 3.1, a partir de una población de 8.927 pacientes egresados al año, en una proporción esperada de 28,8% de cuidadores de alto nivel de competencia para el cuidado

(9), con una confianza del 95% y una precisión del 0.09, esto siguiendo la fórmula para proporción conociendo el tamaño de la población:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

El muestreo se realizó por conveniencia, seleccionando a las díadas de cuidado que aceptaran su participación y que cumplieran con criterios de inclusión como: estar conformadas por el cuidador principal y un paciente diagnosticado con ECNT, hospitalizado en la institución participante y en proceso de alta hospitalaria, ambos mayores de 18 años y con algún grado de parentesco o de cercanía entre ellos; por otra parte, como parte de los criterios de exclusión se contemplaron las díadas de cuidado en las que el cuidador tenía algún grado de discapacidad física, déficit cognitivo o de comunicación.

Como parte de los instrumentos de recolección de datos usados está la encuesta de caracterización de la díada cuidador-persona con enfermedad crónica, instrumento en el que se identifican diversas variables, agrupadas en tres dimensiones: identificación de condiciones del paciente y su perfil sociodemográfico, percepción de carga y de apoyo, y medios de información y comunicación. Sobre esa encuesta se reporta para el contexto local una validez de expertos que califica el 100% de los ítems como claros, coherentes, sufi-

cientes, relevantes y esenciales para cada una de las dimensiones (10).

También se usó el instrumento de "Competencia de cuidado en el hogar - versión abreviada del cuidador familiar de persona con enfermedad crónica - CUIDAR-", el cual cuenta con 20 ítems agrupados en cinco dimensiones: C: Conocimiento; U: Unicidad (condiciones personales); I: Instrumental y procedimental; D: Disfrutar (bienestar); A: Anticipar (predictiva); y R: Relación social e interacción. En relación con la validez, su consistencia interna fue reportada con un buen rendimiento con un alfa de Cronbach de 0.96 (11).

Antes de iniciar la recolección de datos se realizó una prueba piloto con 5 cuidadores, la cual permitió afinar el proceso de aplicación de los instrumentos en campo. En relación con las consideraciones éticas se contó con aval del Comité de Ética en Investigación de las instituciones que participaron, se aplicó el proceso de consentimiento informado y se siguieron las pautas que en la materia da la normatividad nacional e internacional, según las cuales, este es un estudio sin riesgo de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Para el análisis de datos se construyó una matriz de tabulación en Microsoft Excel y su análisis estadístico se hizo en el programa estadístico SPSS versión 24.0; inicialmente, se consideró

un análisis univariado utilizando para tal fin frecuencias absolutas y relativas en variables cualitativas, y en variables cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión. En el análisis bivariado para determinar si existe o no diferencia entre variables de interés se usarán pruebas como Chi-cuadrado de Pearson y la prueba de la Mediana, esto dependiendo del tipo de variables y de si su comportamiento guarda una distribución normal; por otra parte, para la interpretación de estas pruebas se asume un valor p de significancia estadística de menor a 0,05.

## RESULTADOS

Se contó con la participación de 97 díadas de cuidado que cumplieron con los criterios de selección establecidos. Así, los pacientes con ECNT se caracterizaron por ser, en su mayoría, de género femenino (67,0%), conservar su independencia (88,7%) y sus capacidades cognitivas (94,8%), tener como antecedentes patológicos DM (55,7%) y HTA (48,5%), presentar bajos niveles de escolaridad (72,2%), y mostrar un nivel medio de compromiso religioso (64,9%), entre otras características. Su edad promedio es de 64,3 años, tienen en promedio 3,4 diagnósticos médicos y el promedio de tiempo desde el diagnóstico de la ECNT es de 5,5 años (ver tabla No. 1).

De igual manera, los cuidadores se caracterizan por ser, en su mayoría, de género femenino

(79,4%), conservar su independencia (99,0%) y sus capacidades cognitivas (100%), tener niveles medios de escolaridad (45,4%), ser de estratos 1 (45,4%) y 2 (46,4), y mostrar un nivel medio de compromiso religioso (72,2%), entre otras características. Su edad promedio es de 43,7 años, tienen en promedio 0,3 diagnósticos médicos (lo que equivale el 33% de cuidadores diagnosticados) y llevan como cuidadores aproximadamente 4,3 años (ver tabla No. 1).

**Tabla 1.** Identificación de condiciones del perfil sociodemográfico de las díadas de cuidado

Variable n(%)	Pacientes (n: 97) n(%)	Cuidadores (n: 97)
Sexo	Masculino	32(33,0)
	Femenino	65(67,0)
Pulses	De 6 a 8	86(88,7)
	De 9 a 11	6(6,2)
	De 12 a 24	5(5,2)
SPMQ	De 0 a 2	92(94,8)
	De 3 a 4	1(1)
	De 5 a 7	4(4,1)
Antecedentes patológicos de mayor frecuencia	DM	54(55,7)
	HTA	47(48,5)
	EPOC	21(21,6)
	CA	3(3,1)
Escolaridad	Primaria	70(72,2)
	Secundaria	23(23,7)
	Técnico/profesional	4(4,1)

Variable	n(%)	Pacientes	Cuidadores
		(n: 97) n(%)	(n: 97)
Procedencia	Urbana	92(94,8)	92(94,8)
	Rural	5(5,2)	5(5,2)
Estado civil	Soltero	27(27,8)	30(30,9)
	Casado	22(22,7)	31(32,0)
	Separado	10(10,3)	17(17,5)
	Viudo	31(32,0)	6(6,2)
	Unión libre	7(7,2)	13(13,4)
Ocupación	Hogar	78(80,4)	37(38,1)
	Empleado	6(6,2)	34(35,1)
	Independiente	10(10,3)	24(24,7)
	Estudiante	3(3,1)	2(2,1)
Estrato socioeconómico	1	50(51,5)	44(45,4)
	2	40(41,2)	45(46,4)
	3	7(7,2)	7(7,2)
Nivel de compromiso religioso	Bajo	9(9,3)	6(6,2)
	Medio	63(64,9)	70(72,2)
	Alto	25(25,8)	21(21,6)

Variable	Pacientes	Cuidadores
	X±DE / Mínimo – Máximo	X±DE / Mínimo – Máximo
Edad	63,4±19,17 / 19-96	43,7±15,5 / 17-77
Número de diagnósticos médicos	3,4±2,3 / 1-10	0,3±0,7 / 0-4
Tiempo de diagnóstico de ECNT	5,5±5,04 / 1-25	---

Variable	Pacientes	Cuidadores
	X±DE / Mínimo – Máximo	X±DE / Mínimo – Máximo
Tiempo que lleva como cuidador	---	4,3±4,9 / 1-24

*Convenciones: N: Número total de participantes; n: Número de participantes por cada categoría expuesta; %: Porcentaje; X: Media; DE: Desviación Estándar*

Fuente: la autora, procesamiento estadístico de los datos

En relación con la percepción de carga y de apoyo de las díadas de cuidado, se evidencia que la mayoría reporta un único cuidador (68,0%), y que tanto el paciente como el cuidador perciben una mínima satisfacción con el apoyo psicológico (95,9%), familiar (99% y 95,9%), religioso (74,2% y 87,6%), económico (99%) y social (96,9) con el que cuentan; en su mayoría, los cuidadores son hijos(as) de los pacientes (63,9%) y no tuvieron experiencias previas como cuidadores (82,5%). Asimismo, la percepción del paciente de ser una carga es muy alta (57,7%), mientras que la percepción del cuidador de sentirse cargado es alta (61,9%). Con respecto a la percepción que los pacientes tienen sobre su bienestar, la mayoría lo califica entre ninguno y mínimo en la dimensión física (61,9%), psicológica (67,0%), social (62,9%) y espiritual (56,7%); en contraste, la percepción que los cuidadores tienen sobre su bienestar es valorada, por la mayoría, en los dos niveles más

altos en la dimensión física (55,6%), psicológica (54,7%), social (61,9%) y espiritual (65,0%). De igual manera, hay diferencia entre el reporte del promedio de número de horas diarias por el paciente (18 h) y por el cuidador (15 h).

Frente a la autovaloración que las díadas de cuidado hacen del uso de los medios de comunicación e información, tanto los pacientes como los cuidadores, en su mayoría, refieren el uso del teléfono, reportando un alto conocimiento (67,0% - 90,7%), acceso (64,9% - 88,7%) y frecuencia de uso (60,8% - 85,9%); igualmente, en lo concerniente al uso de la televisión, reportan también un alto conocimiento (75,3% - 93,9%), acceso (59,8% - 85,6%) y frecuencia de uso (47,4% - 63,9%); sin embargo, el uso de otros medios como la radio, el computador y el internet fueron calificados, en general, con un nivel bajo en los ítems: conocimiento, acceso y frecuencia de uso. De igual manera, la mayoría de pacientes y cuidadores expresa no haber tenido uso previo de TIC's en el cuidado (97,9% y 92,8%) y bajo el nivel de apoyo percibido por medio de las TIC's (96,9% para ambos). Asimismo, las díadas están de acuerdo en el posible orden de uso de preferencia que tendrían de las TIC's en mención, siendo estas, de mayor a menor, la televisión, el teléfono, la radio, el computador y el internet.

Del mismo modo, la competencia para el cuidado del cuidador familiar antes del alta hospitalaria,

en general, fue valorada como alta al obtener en promedio 44,8 puntos sobre el valor máximo posible (60 puntos); asimismo, las siguientes dimensiones también fueron valoradas con puntuaciones promedio altas: Conocimiento (7,5 puntos sobre 9 posibles), Unicidad (8,3 puntos sobre 12 posibles), Instrumental y procedimental (8,7 puntos sobre 9 posibles), Anticipación (5,7 puntos sobre 6 posibles) y Relación social e interacción (8,7 puntos sobre 12 posibles) (ver tabla No. 2). La dimensión que fue valorada con una puntuación promedio más baja fue Disfrutar, esta quedó en un nivel medio (5,8 puntos sobre 12 posibles) (ver tabla No. 2).

Por otro lado, el análisis bivariado identificó, por medio de las pruebas Chi-cuadrado de Pearson (tomando únicamente los valores significativos y en los cuales en las tablas de 2x2 se contaba con frecuencias superiores a 5) y la Prueba de la Mediana, las relaciones significativas de las variables de interés con la Competencia para el cuidado en cada una de sus dimensiones, evidenciando que entre los aspectos con mayor relevancia se encuentran el nivel de dependencia, el compromiso religioso, la carga percibida, la edad, entre otras (ver tabla No. 3).

**Tabla 2.** Competencia para el cuidado – versión abreviada para el cuidador

Ítem n(%)	Casi nunca o nunca				Puntuación promedio	
	Casi nunca nunca	Pocas veces	Con frecuencia	Casi siempre o siempre		
	n(%)	n(%)	n(%)			
<b>C: Conocimiento</b>	1	1(1,0)	15(15,5)	11(11,3)	70(72,2)	<b>7,5 / 9 Alta</b>
	2	1(1,0)	17(17,5)	12(12,4)	67(69,1)	
	3	1(1,0)	17(17,5)	11(11,3)	68(70,1)	
<b>U: Unicidad (condiciones personales)</b>	4	1(1,0)	26(26,8)	19(19,6)	51(52,6)	<b>8,3 / 12 Alta</b>
	5	1(1,0)	32(33,0)	30(30,9)	34(35,1)	
	6	2(2,1)	34(35,1)	26(26,8)	35(36,1)	
<b>I: Instrumental y procedi- mental</b>	7	2(2,1)	32(33,0)	21(21,6)	42(43,3)	<b>8,7 / 9 Alta</b>
	8	1(1,0)	0(0)	7(7,2)	89(91,8)	
	9	3(3,1)	0(0)	5(5,2)	89(91,8)	
<b>D: Disfrutar (bienestar)</b>	10	0(0)	0(0)	6(6,2)	91(93,8)	<b>5,8 / 12 Media</b>
	11	7(7,2)	40(41,2)	26(26,8)	24(24,7)	
	12	16(16,5)	47(48,5)	16(16,5)	18(18,6)	
	13	14(14,4)	49(50,5)	17(17,5)	17(17,5)	
<b>A: Anticipación (predictiva)</b>	14	13(13,4)	54(55,7)	15(15,5)	15(15,5)	<b>5,7 / 6 Alta</b>
	15	1(1,0)	1(1,0)	10(10,3)	85(87,6)	
<b>R: Relación social e inte- racción</b>	16	1(1,0)	1(1,0)	11(11,3)	84(86,6)	<b>8,7 / 12 Alta</b>
	17	24(24,7)	18(18,6)	16(16,5)	39(40,2)	
	18	4(4,1)	16(16,5)	33(34,0)	44(45,4)	
	19	2(2,1)	15(15,5)	30(30,9)	50(51,5)	
	20	2(2,1)	9(9,3)	26(26,8)	60(61,9)	
<i>Convenciones: n: Número de participantes por cada categoría expuesta; %: Porcentaje.</i>					<b>Total</b>	<b>44,8 / 60 Alta</b>

Fuente: la autora, procesamiento estadístico de los datos

**Tabla 3.** Variables con asociaciones significativas con la Competencia para el cuidado

Dimensión de la Competencia para el cuidado	Variable significativa
<b>C- Conocimiento</b>	Pulsos del paciente (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,004).
	Pulsos del cuidador (Chi-cuadrado de Pearson -p: 0,044).
<b>U- Unicidad (condiciones personales)</b>	Pulsos del paciente (Chi-cuadrado de Pearson -p: 0,025).
	Escolaridad del cuidador (Chi-cuadrado de Pearson -p: 0,022).
	Compromiso religioso del cuidador (Chi-cuadrado de Pearson -p: 0,038).
	Carga percibida por el cuidador (Chi-cuadrado de Pearson -p: 0,021).
	Edad del paciente (Prueba de la Mediana - p: 0,017).
<b>I- Instrumental y procedimental</b>	Compromiso religioso del cuidador (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,037).
	Carga percibida por el cuidador (Chi-cuadrado de Pearson -p: 0,031).
<b>D- Disfrutar (bienestar)</b>	Pulsos del paciente (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,012).
	Género del paciente (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,039).
	Género del cuidador (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,049).
	Carga percibida por el paciente (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,035).
	Compromiso religioso del cuidador (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,033).

Dimensión de la Competencia para el cuidado	Variable significativa
<b>D- Disfrutar (bienestar)</b>	Experiencias previas de cuidado - cuidadores (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,032).
	Edad del paciente (prueba de la Mediana - p: 0,007).
	Edad del cuidador (prueba de la Mediana - p: 0,010).
	Número de horas de cuidado diarias reportadas por el cuidador (prueba de la Mediana - p: 0,036).
	Número de horas de cuidado diarias reportadas por el paciente (prueba de la Mediana - p: 0,003).
<b>A- Anticipar (predictiva)</b>	Tiempo de diagnóstico de la ECNT (prueba de la Mediana - p: 0,043).
	Compromiso religioso del paciente (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,000).
<b>R- Relación social e interacción</b>	Carga percibida por el cuidador (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,000).
	Contar con un único cuidador (Chi-cuadrado de Pearson - p: 0,014).
<b>R- Relación social e interacción</b>	Edad del cuidador (Prueba de la Mediana - p: 0,024).
	Horas de cuidado diario reportadas por el paciente (Prueba de la Mediana - p: 0,026).

Fuente: la autora, procesamiento estadístico de los datos

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, las díadas de cuidado mostraron características similares a otras investigaciones en la materia, entre estas: que los cuidadores en su mayoría son de género femenino, con edades por encima de los 40 años, con niveles educativos bajos y medios, con su ocupación definida como el estar en el hogar, son solteros o casados y son de estratos socioeconómicos bajos (12) (13) (14). Lo anterior muestra que la mujer en el rol de cuidadora es, en definitiva, un eje primordial del cuidado en el hogar. De igual manera, las personas receptoras de cuidado son, en su mayoría, de género femenino y tienen edades superiores a los 60 años, presentan un nivel bajo de escolaridad, pertenecen a estratos socioeconómicos bajos y tienen antecedentes patológicos de ECNT de alta frecuencia como son la HTA y la DM (15).

En relación con la percepción de carga y apoyo, se evidencia similitud en los hallazgos de este estudio frente a los resultados de otros en la temática, pues es frecuente que los cuidadores se perciban con sobrecarga, dadas sus responsabilidades y el tiempo de cuidado diario a sus familiares, lo que los hace más vulnerables a desarrollar el síndrome del cuidador y presentar múltiples afectaciones físicas y psicológicas (16-18); asimismo, las personas que reciben estos cuidados, en muchas ocasiones, se perciben a sí mismas como una carga para los demás. Sobre la satisfacción

que las díadas de cuidado reciben, tanto a nivel psicológico como familiar, religioso, económico y social, de forma global, se puede decir que esta es percibida como mínima, situación que genera mayores riesgos en dicha población, pues el apoyo media el bienestar psicológico y promueve el bienestar en los cuidadores familiares (19) y, por tanto, también en las personas con ECNT que son cuidadas.

Frente a la autovaloración que las díadas de cuidado hacen del uso de los medios de comunicación e información, se evidenció que el acceso y uso del teléfono y la televisión reciben una percepción favorable, resultados que coinciden con lo encontrado en cuidadores familiares de personas con enfermedad respiratoria crónica (20). Este aspecto es de especial importancia en la gestión del cuidado, puesto que el uso de las tecnologías de la información y las comunicaciones optimiza muchos de los procesos requeridos al cuidar (21), ya que se trata de herramientas con un alto potencial para facilitar las actividades de cuidado de los cuidadores familiares, en la medida que permiten la comunicación continua y permanente y facilitan la transmisión de recomendaciones de cuidado y demás información valiosa para mejorar el nivel de competencia de cuidado.

Para hablar de la competencia de cuidado es necesario mencionar que esta incluye un potencial para cuidar y abarca la necesidad de conocer in-

tegralmente a la persona que asumirá el cuidado en el hogar. De esta manera, el cuidador pasa a ser el principal actor del proceso, es por eso que Sánchez y Cols (2) hacen énfasis en la competencia para el cuidado en el hogar y sus dimensiones, como el conocimiento, la información y el reconocimiento de experiencias previas que inciden de forma directa en la carga del cuidado del cuidador.

Al evaluar los resultados de competencia para cuidar en el hogar, se obtuvo una valoración promedio alta por parte de los cuidadores potenciales, resultado que puede ser considerado positivo, dado que permite resaltar la percepción de seguridad en sus habilidades y preparación como personas cuidadoras. Estudios a nivel nacional, como el elaborado por Carrillo y cols (2015) evidencia que los cuidadores familiares presentan niveles más altos de competencia que las personas con enfermedad crónica (22,23), aspecto que permite determinar la impotencia de su rol en las diadas de cuidado.

De igual manera, el nivel de competencia de cuidado en sus diferentes dimensiones se relacionó estadísticamente con aspectos como el nivel de dependencia de la persona cuidada, la escolaridad, la percepción de carga, el nivel de compromiso religioso, la edad de cuidador, el número de horas que esta al cuidado, y el tener experiencias previas en el cuidado. Lo anterior, se documenta como repuesta inicial a recomendaciones de es-

tudios previos sobre conducir investigaciones que amplíen la relación entre sobrecarga y competencia de cuidado (24), siendo estas evidencias de importancia en la estructuración de intervenciones de enfermería para fortalecer la competencia de cuidado; la cual es un fenómeno central a ser intervenido durante la transición hospital-hogar y asegurar la continuidad del tratamiento (25).

Es necesario mencionar, como limitaciones de este estudio, que las asociaciones estadísticas mostradas llegan al nivel bivariado, lo que implica que no se controlaron factores de confusión. Se recomienda entonces realizar estudios con análisis multivariados en muestras más amplias, de las cuales se deriven la estructuración e implementación de intervenciones que fortalezcan la competencia de cuidado en esta población.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## FINANCIACIÓN

La financiación de este proyecto contó con el aporte de las instituciones participantes y de los investigadores.

## AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Santa Clara y a la Universidad Nacional de Colombia, al equipo de trabajo de este estudio y demás personas que intervinieron en su realización.

## REFERENCIAS

1. Carrillo-González GM, Barrera-Ortiz L, Chaparro-Díaz L, Pinto-Afanador N y Sánchez-Herrera B. Necesidades de cuidado en personas con cáncer durante la transición hospital-hogar. En: Grupo de Cuidado. El cuidado de enfermería y las metas del milenio - ISBN: 978-958-761-355-1. 1ra edición. Bogotá: Ediciones Universidad Nacional; 2012. 131-147.
2. Sánchez Herrera, B., Carrillo González, G. M., Barrera Ortiz, L., Chaparro Díaz, L. Carga del cuidado de la enfermedad crónica no transmisible. *Aquíchan*. 2013; 13 (2): 247-260
3. Pérez-Escoda N, Ceballos K, Ruiz-Bueno A. Competencias emocionales y depresión en cuidadores familiares de personas mayores dependientes. *Ansiedad y Estrés*; 2014: 20(2/3): 181-191.
4. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Crónicas y Promoción de la salud: Enfermedades crónicas principal causa de mortalidad. Consultado el 10 de marzo de 2015 Disponible en: [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/part1/es/index1.html](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/part1/es/index1.html)
5. Acuña-Merchán L, Soler-Vanoy L, Sanchez P, Martínez-Ruiz D, Torres-Cortes L, Mercado E, et al. Situación de la Enfermedad Renal Crónica en Colombia 2013. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Consultado el 07 de mayo de 2020. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/CAC/SITUACION\\_DE\\_LA\\_ENFERMEDAD\\_RENAL\\_CRONICA\\_2013.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/CAC/SITUACION_DE_LA_ENFERMEDAD_RENAL_CRONICA_2013.pdf)
6. Carrillo-González GM, Barrera-Ortiz L, Chaparro-Díaz L, Pinto-Afanador N y Sánchez-Herrera B. Cuidando a los cuidadores. Familiares de personas con enfermedad crónica ISBN: 978-958-719-391-6. 1ra edición. Bogotá: Ediciones Universidad Nacional de Colombia; 2010. 360 p.
7. Barrera-Ortiz L, Pinto-Afanador N y Sánchez-Herrera B. "Estudio multicéntrico. Validación Programa cuidando a Cuidadores". Facultad de Enfermería, Universidad Nacional de Colombia. Archivo final de Investigación 2008.
8. Barrera L, Blanco L, Figueroa P, Pinto N. Habilidad de cuidadores familiares de personas con enfermedad crónica. *Mirada internacional*. *Aquíchan*; 2006; 6(1):22-33

9. Aldana E.A., Barrera S.Y., Rodríguez K.A., Gómez O.J., Carrillo G.M. Competencia para el cuidado (CUIDAR) en el hogar de personas con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Enferm Nefrol.* 2016; 19 (3): 265-273
10. Chaparro L, Sánchez B, Carrillo GM. Encuesta de caracterización del cuidado de la diada cuidador familiar - persona con enfermedad crónica. *Rev. Cien. Ciudad.* 2014; 11(2): 31-45.
11. Carrillo GM, Sánchez B, Arias EM. Validation of an instrument to assess the homecare competency of the family caregiver of a person with chronic disease. *Investí Educ Enferm.* 2015; 33(3): 449-455. <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iee.v33n3a08>
12. Carreño S.P., Chaparro-Díaz L. Agrupaciones de cuidadores familiares en Colombia: perfil, habilidad de cuidado y sobrecarga. *Pensamiento Psicológico*, 2017, 15 (1), 87-101. <http://dx.doi.org/10.11144/Javerianacali.PPSI15-1.ACFC>
13. Cardona D, Segura A, Berbesí D, Agudelo M. Prevalencia y factores asociados al síndrome de sobrecarga del cuidador primario de ancianos. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2013; 31: 30-9
14. Rodríguez-Albañil, Y., & Quemba-Mesa, M. Nivel de sobrecarga en cuidadores informales de personas en situación de discapacidad cognitiva de Duitama. Estudio exploratorio. *Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá*, 2018, 5 (1), 86-98. <https://doi.org/10.24267/23897325.270>.
15. Benet RM, Morejón GA, Espinosa BAD, Landrove OO, Peraza AD, Orduñez GPO. Factores de riesgo para enfermedades crónicas en Cienfuegos, Cuba 2010. Resultados preliminares de CARMEN II. *Finlay*, 2017; 7 (1): 117 – 120.
16. Flores N, Jenaro C, Moro L, Tomşa R. Salud y calidad de vida de cuidadores familiares y profesionales de personas mayores dependientes: estudio comparativo. *European Journal of investigation in Health, Psychology and Education.* 2014, 4 (2): 79-88. <https://doi.org/10.30552/ejihpe.v4i2.73>
17. De Valle-Alonso M.J., Hernández-López I.E., Zúñiga-Vargas M.L., Martínez-Aguilera P. Sobrecarga y Burnout en cuidadores informales del adulto mayor. *Enferm. Univ.* 2015; 12 (1): 19-27
18. Zepeda-Álvarez P.J. y Muñoz-Mendoza C.L. Sobrecarga en cuidadores principales de adultos mayores con dependencia severa en atención primaria de salud. *Gerokomos*, 2019, 30 (1): 2-5.

19. García F.E., Manquián E. y Rivas G. Bienestar psicológico, estrategias de afrontamiento y apoyo social en cuidadores informales. *Psicoperspectivas*, 2016, 15 (3): 101-111.
20. Pinzón EA, Carrillo GM. Carga del cuidado y calidad de vida en cuidadores familiares de personas con enfermedad respiratoria crónica. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 2016; 34(2): 193-201. <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v34n2a08>
21. Vialart M.N. Information and communication technologies: a challenge for care management. *Rev Cubana Enfermer.* 2016; 32 (1): 118-125.
22. Nogueira M.A., Azeredo Z.A., Santos A.S. Competências do cuidador informal atribuídas pelos enfermeiros comunitários: um estudo Delphi. *Rev. Eletr. Enf.* 2012; 14(4): 749-759. <https://doi.org/10.5216/ree.v14i4.13205>
23. Carrillo-González G., Barreto-Osorio R., Arboleda L., Gutiérrez-Lesmes O., Melo B, Támara-Ortiz V. Competence for Home Health Care in Colombian People with Chronic Illness and their Caregivers. *Rev. Fac. Med.* 2015; 63 (4): 668-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.50322>
24. Carreño-Moreno S, Arias-Rojas M. Competencia para cuidar en el hogar y sobrecarga en el cuidador del niño con cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 2016; 15 (6): 336-343. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.09.009>
25. Sánchez LM, Carrillo GM. Competencia para el cuidado en el hogar diada persona con cáncer en quimioterapia. *Cuidador familiar. Psicooncología* 2017;14: 137-48. <https://doi.org/10.5209/PSIC.55817>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

# Satisfacción de los pacientes que asisten a consulta externa, Centro de Salud San Miguel de Tuta Boyacá 2019

María A Varela-Suárez<sup>1</sup>, Angie M Guzmán-Garay<sup>2</sup>, Yury M Arenas<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La calidad de la atención en salud se determina a través de la satisfacción de los usuarios, con base en sus necesidades y asociada a elementos tangibles, de seguridad, fiabilidad, sensibilidad y empatía, con respecto a los servicios y al personal de salud.

**Objetivo.** Identificar la satisfacción de los pacientes que asisten al servicio de consulta externa en el ESE Centro de Salud San Miguel de Tuta, Boyacá.

**Materiales y métodos.** Se desarrolló un estudio cuantitativo, descriptivo, con diseño transversal y una muestra de 76 pacientes, obtenida mediante un muestreo probabilístico a través del software EPI INFO.

**Resultados.** De acuerdo con el análisis de las dimensiones del estudio, se obtuvieron resultados de mejor satisfacción, anteponiendo algunas atenciones; asimismo, desde la perspectiva de los usuarios que acuden al Centro de Salud San Miguel del municipio de Tuta, se observó que los usuarios están muy de acuerdo con las dimensiones de elementos tangibles y empatía y en lo concerniente a las dimensiones de fiabilidad, sensibilidad y seguridad.

**Conclusiones.** A partir del estudio, se evidencia satisfacción por parte de los usuarios en el servicio de consulta externa, lo cual favorece sus preferencias hacia las consultas de control prenatal y permite evidenciar la buena atención, las expectativas y percepciones de los usuarios.

**Palabras clave:** garantía de la calidad de atención de salud, derivación y consulta, satisfacción del paciente, empatía.

<sup>1</sup> Universidad de Boyacá. Tunja. Boyacá. Colombia

<sup>2</sup> ESE Centro de Salud Nuestra Señora de la Paz. Quipama. Boyacá. Colombia

**Correspondencia:** Yury Marcela Arenas. Dirección: Diagonal 67-1-09 Barrio Muiscas, Tunja Boyacá, Colombia. **Teléfono:** (321)3965068.

**Correo electrónico:** ymarenas@uniboyaca.edu.co.

### Citar este artículo así:

Varela-Suárez MA, Guzmán-Garay AM, Arenas YM. Satisfacción de los pacientes que asisten a consulta externa, Centro de Salud San Miguel de Tuta Boyacá 2019. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(1): 87-101. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.425>

## **Satisfaction of patients attending an outpatient clinic, San Miguel Tuta Boyacá health center 2019.**

### **ABSTRACT**

**Introduction.** The quality of health care is determined through the satisfaction of users based on their needs and associated with tangible elements, security, reliability, sensitivity and empathy of services and health personnel.

**Objective.** Identify the satisfaction of the patients who attend the outpatient service at the ESE San Miguel de Tuta Boyacá Health Center.

**Materials and methods.** A quantitative, descriptive, cross-sectional study was developed, the sample of 76 patients was obtained by probabilistic sampling through EPI INFO software.

**Results.** According to the analysis of the study dimensions, results of better satisfaction were obtained, putting some attention first; from the perspective of the users who come to the San Miguel Health Center in the municipality of Tuta, it was obtained that the users agree very much with the dimensions of tangible elements and empathy and in relation to the dimensions of reliability, sensitivity and security.

**Conclusions.** From the study, there is evidence of satisfaction on the part of the users in the outpatient service, favoring their preferences towards prenatal care consultations, evidencing against the good care, expectations and perceptions of the users.

**Keywords:** quality assurance of health care, referral and consultation, patient satisfaction, empathy.

## Satisfação dos pacientes atendidos no serviço ambulatorio, do Centro de Saúde San Miguel de Tuta Boyacá 2019

### RESUMO

**Introdução.** A qualidade da atenção em saúde é determinada pela satisfação dos usuários, com base em suas necessidades e são associadas a elementos tangíveis de segurança, confiabilidade, sensibilidade e empatia relacionadas aos serviços e ao pessoal de saúde.

**Objetivo.** Identificar a satisfação dos pacientes que comparecem ao serviço ambulatorio na ESE Centro de Saúde San Miguel de Tuta, Boyacá.

**Materiais e métodos.** Foi realizado um estudo quantitativo, descritivo, com delineamento transversal e com uma amostra de 76 pacientes, obtidos por meio de uma amostragem probabilística no software EPI INFO.

**Resultados.** De acordo com a análise das dimensões do estudo, foram obtidos resultados de melhor satisfação, colocando algum tipo de atenção em primeiro lugar; da mesma forma, na perspectiva dos usuários que assistem ao Centro de Saúde San Miguel, no município de Tuta, observou-se que os usuários concordam com as dimensões dos elementos tangíveis e da empatia e com as dimensões da confiabilidade, sensibilidade e segurança.

**Conclusões.** A partir do estudo, a satisfação é evidenciada pelos usuários no serviço ambulatorial, o que favorece suas preferências em relação à consulta pré-natal e permite evidenciar bons cuidados, expectativas e percepções dos usuários.

## INTRODUCCIÓN

La diversidad de cambios en la relación profesional de salud y paciente, ha presentado variaciones importantes en los últimos años, generado en algunos casos, inconformidades en ambas partes, o por el contrario, satisfacción del usuario. Ésta última, considerada como el principal factor que mide la calidad en la atención de salud y el máximo grado de complacencia que tiene el usuario basado en sus necesidades, teniendo en cuenta el cuidado integral, la atención oportuna, la seguridad del paciente y la calidad de la atención (1).

Para evaluar la calidad de servicio en salud, es necesario medir el grado de satisfacción del usuario, mediante la diferencia existente entre la expectativa y la percepción del mismo (2); de esta manera, es posible ayudar a los establecimientos de salud a evaluar hasta qué punto la cultura de seguridad de su organización transmite la importancia de la seguridad del paciente (3).

De acuerdo con la literatura, la satisfacción de los usuarios asistentes a consulta externa se asocia a elementos tangibles, de seguridad, fiabilidad, sensibilidad y empatía de los servicios y del personal de salud (4-7), así, estas investigaciones se orientan precisamente hacia la satisfacción del usuario, enfatizando en diferentes aspectos por mejorar, tales como el recurso físico y humano de la institución (8-11).

La forma en que la gestión del cuidado interviene en la calidad de la atención de salud genera la satisfacción del usuario, así como la atención y trato humano por el profesional de salud (6,12), con lo cual se logra una adecuada comunicación entre usuarios y profesionales, lo que a su vez contribuye a transmitir la información de forma clara, vinculando a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención, la competencia profesional de los prestadores de los servicios de salud y las cualidades personales para interactuar con el usuario (13-15).

Finalmente, es importante mencionar que la calidad de los servicios de salud se ha analizado adoptando una metodología cuantitativa, encuestas a usuarios; forma en la cual, la mayoría de los cuestionarios que se utilizan, con excepción del SERVQUAL, carecen de marcos conceptuales sólidos (12). Debido a lo expuesto anteriormente, es recomendable para las instituciones de salud utilizar el modelo Service of Quality (SERVQUAL), ya que permite identificar los factores determinantes de la calidad del servicio y la percepción del usuario (16-18); por este motivo, la correcta adherencia a las guías de atención, y a los instrumentos que miden la calidad del servicio por parte del profesional de salud, es fundamental en el momento de brindar educación y recomendaciones a los usuarios en busca de disminuir los factores de riesgo y ofrecer un servicio con calidad. Por lo tanto, el propósito de este estudio

es identificar la satisfacción de los pacientes que asisten al servicio de consulta externa en el ESE Centro de Salud San Miguel de Tuta Boyacá, año 2019.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio de tipo descriptivo, con cohorte transversal, se llevó a cabo un diseño de campo sobre la satisfacción de los pacientes que asisten al servicio de consulta externa, con base en datos de los usuarios que asistieron al servicio de consulta externa en la E.S.E Centro de Salud San Miguel de Tuta Boyacá; recolectados durante el mes de noviembre del 2019, teniendo como criterios de inclusión a todas las personas mayores de edad usuarias del servicio de consulta externa durante el segundo semestre del año 2019 y su aceptación para participar, excluyendo a los usuarios del servicio de urgencias. Asimismo, se empleó un muestreo probabilístico con una muestra de 76 usuarios, obtenidos con el software Epidat versión 7.2.3.1 del 28 junio 2019 del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, desarrollado en Atlanta Georgia, bajo un nivel de confianza del 95% y una potencia: mínimo y máximo del 5%.

El instrumento de recolección de información fue una encuesta del modelo SERVQUAL que consiste en un cuestionario con preguntas estandarizadas para la Medición de la Calidad del Servicio; se

trata de una herramienta desarrollada por Valerie A. y colaboradores, implementada en los Estados Unidos y validada a América Latina por Michelsen Consulting. El Estudio de Validación concluyó en junio de 1992. El modelo SERVQUAL es una técnica de investigación comercial que permite realizar la medición de la calidad del servicio, conocer las expectativas de los clientes y la forma cómo ellos aprecian el servicio (3).

En la primera parte del instrumento se incluyó la información sociodemográfica del participante, como edad, sexo, nivel educativo y estrato; en la segunda parte se continuó con preguntas estandarizadas que valoraran las dimensiones, las cuales se dividen en 5, así: elementos tangibles, fiabilidad, sensibilidad, seguridad y empatía. Para las dimensiones de fiabilidad y empatía se diseñaron cinco preguntas respectivamente y, para las dimensiones de elementos tangibles, sensibilidad y seguridad, se diseñaron cuatro preguntas para cada una.

Los ítems incluían siete opciones de respuesta, en una escala tipo Likert (2), con las siguientes puntuaciones: valor de 1 si estaba nada de acuerdo (NA), 2 cuando estaba en desacuerdo (DD), 3 cuando estaba parcialmente en desacuerdo (PD), 4 cuando estaba regularmente de acuerdo (RA), 5 cuando estaba parcialmente de acuerdo (PA), 6 cuando estaba de acuerdo (DA) y 7 cuando estaba muy de acuerdo (MA).

La investigación contó con la aprobación del comité de ética de la Universidad de Boyacá y autorización por parte de la gerencia administrativa de la Institución de salud E.S.E. Centro de Salud San Miguel municipio de Tuta, además, con el consentimiento informado por parte de cada uno de los participantes que conformaron la población de estudio.

frecuencia de población femenina (64%) en relación a la población masculina que corresponde al 36%, el nivel de escolaridad representativo fue secundaria (49%) y el de menor puntaje fue ninguno relacionado con el 3% y con estrato socioeconómico del uno (58%).

## RESULTADOS DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Los datos sociodemográficos de la muestra son: edad, nivel educativo, sexo y estrato; de los cuales se pudo evidenciar que el 25% están entre las edades de 35-43 años, seguido del 24% que corresponde entre los 26-34 años, con mayor

## DATOS DE CADA DIMENSIÓN

Las dimensiones de la variable son elementos tangibles (tabla1), fiabilidad (tabla 2), sensibilidad (tabla 3), seguridad (tabla 4) y empatía (tabla5). Nada de acuerdo (NA), desacuerdo (DD), parcialmente en desacuerdo (PD), regularmente de acuerdo (RA), parcialmente de acuerdo (PA), de acuerdo (DA) y muy de acuerdo (MA).

**Tabla 1:** Dimensión elementos tangibles establecida por los usuarios que asisten al servicio de consulta externa. En la E.S.E Centro de Salud San Miguel, municipio de Tuta. Departamento de Boyacá, noviembre 2019

ÍTEM N %	NA		DD		PD		RA		PA		DA		MA		total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Equipos del servicio con apariencia de ser modernos.	3	4	0	0	0	0	1	1	7	9	36	47	29	38	76	
Las instalaciones físicas del servicio son visualmente atractivas.	0	0	0	0	0	0	4	5	33	43	39	51	76			
Los empleados del servicio, tienen apariencia pulcra.	0	0	0	0	0	0	5	7	29	38	42	55	76			
Los materiales (folletos, estados de cuenta, etc.), son visualmente atractivos.	0	0	0	0	3	4	6	8	30	34	37	49	76			

Fuente: datos obtenidos de la aplicación de la encuesta a la población objeto de estudio. Noviembre 2019

En el ítem número 1 que evalúa los equipos del servicio, los usuarios encuestados manifiestan, con un 47%, estar de acuerdo con que el servicio tiene equipos modernos y atractivos, frente al 1% que está regularmente de acuerdo con dicha afirmación. El ítem número 2 evalúa las instalaciones del servicio; en este, los usuarios encuestados manifiestan, con un 51%, estar muy de acuerdo en que las instalaciones físicas del servicio de consulta externa son visualmente atractivas, frente al 5% que está parcialmente de acuerdo con dicha afirmación. El ítem número 3 evalúa la apariencia de limpieza del personal de salud, los usuarios manifiestan, en un 55%, que están muy de

acuerdo con la apariencia de limpieza del personal, comparado con el 7 % que está parcialmente de acuerdo con dicha afirmación. Por último, en el ítem número 4 referente a los materiales del servicio, los usuarios manifiestan, con un 49%, estar de acuerdo con los materiales concernientes al servicio de consulta externa (folletos, estados de cuenta, etc.), en relación con el 4% que está regularmente de acuerdo.

**Tabla 2:** Dimensión fiabilidad establecida por los usuarios que asisten al servicio de consulta externa. En la E.S.E Centro de Salud San Miguel, municipio de Tuta. Departamento de Boyacá, noviembre 2019

ÍTEM	NA		DD		PD		RA		PA		DA		MA		total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N.	%	N.	%	N.	%	
Cuando en el servicio de consulta externa prometen hacer algo en cierto tiempo, lo hacen.	2	3	0	0	1	1	2	3	8	11	40	53	23	30	76
Cuando usted tiene un problema con consulta externa, muestran un sincero interés en solucionarlo.	1	1	0	0	0	0	0	0	10	13	36	47	29	38	76
En consulta externa realizan bien el servicio a la primera.	2	3	0	0	0	0	0	0	5	7	35	46	34	45	76
En consulta externa concluyen el servicio en el tiempo prometido.	3	4	0	0	0	0	2	3	6	8	35	46	30	39	76
En consulta externa insisten en mantener registros exentos de de errores.	1	1	0	0	0	0	0	0	10	13	39	51	26	34	76

Fuente: datos obtenidos de la aplicación de la encuesta a la población objeto de estudio. Noviembre 2019.

El ítem número 5 evalúa cuando en el servicio de consulta externa prometen hacer algo en cierto tiempo, los usuarios manifiestan, con un 53%, estar de acuerdo en que actúan en corto tiempo teniendo en cuenta las necesidades. El ítem número 6 evalúa interés en ayudar al usuario según su duda, ellos manifiestan, con un 47%, estar de acuerdo en que el personal de salud muestra interés en resolver las dudas. El ítem número 7 evalúa si el personal realiza bien el servicio a la primera; en este caso, los usuarios manifiestan con un 46% que están de acuerdo con la atención del servicio. El ítem número 8 evalúa el tiempo óptimo durante la consulta; al respecto, los usuarios encuestados manifiestan, en un 46%,

estar de acuerdo con el tiempo establecido para el servicio, en relación con un pequeño porcentaje del 8% que está parcialmente de acuerdo con dicha afirmación; por último, en el ítem número 9 que evalúa la existencia de registros exentos de errores, los usuarios manifiestan, con un 51%, que están de acuerdo.

En el ítem número 10 que evalúa la información brindada con precisión a los usuarios al final de la prestación del servicio, los usuarios manifiestan, con un 51%, estar de acuerdo con el compromiso del profesional para brindar la información pertinente, con base en sus necesidades, en contraste con el 5% que está regularmente de acuerdo

**Tabla 3:** Dimensión sensibilidad establecida por los usuarios que asisten al servicio de consulta externa. En la E.S.E Centro de Salud San Miguel, municipio de Tuta. Departamento de Boyacá, noviembre 2019

ÍTEM	NA		DD		PD		RA		PA		DA		MA		total
	N.	%	N.	%	N.	%									
Los empleados de consulta externa, informan con precisión a los clientes cuándo concluirá la realización de un servicio.	0	0	0	0	2	3	4	5	6	7	39	51	28	37	76
Los empleados de consulta externa le sirven con rapidez.	0	0	0	0	0	0	3	4	3	4	49	64	21	28	76
Los empleados de consulta externa, siempre están dispuestos a ayudarles.	2	3	0	0	0	0	1	1	6	8	41	54	26	34	76
Los empleados de consulta externa nunca están demasiado ocupados para responder a sus preguntas.	0	0	0	0	0	0	1	1	8	11	37	49	30	39	76

Fuente: datos obtenidos de la aplicación de la encuesta a la población objeto de estudio. Noviembre 2019.

con esta afirmación. El ítem número 11 evalúa la ayuda brindada por el personal del servicio; en este, el 64% de los usuarios está de acuerdo con la ayuda brindada por el personal, en relación con el 4% que está parcialmente de acuerdo. El ítem número 12 que evalúa la disponibilidad del personal para ayudar a los usuarios, arroja un 54% de acuerdo con disponibilidad por parte del personal, sin embargo, el 8% restante está parcialmente de acuerdo. En el ítem número 13 que evalúa si el personal nunca está demasiado ocupado para responder a sus preguntas, el 49% de los usuarios está de acuerdo con la respuesta dada por parte del personal de salud, comparado con el 11% que está parcialmente de acuerdo.

El ítem número 14 evalúa el comportamiento de los empleados de consulta externa, el 72% de los usuarios está de acuerdo con el comportamiento del personal de salud al momento de la atención, dado que transmite confianza. El ítem número 15 evalúa la seguridad del usuario al momento de las transacciones en consulta externa, el 55% de los usuarios está muy de acuerdo con la seguridad del personal de salud frente a las transacciones, en relación con un pequeño porcentaje del 7% que está parcialmente de acuerdo. El ítem número 16 evalúa amabilidad por parte del personal de salud, los usuarios encuestados manifiestan, en un 50%, que están muy de acuerdo con amabilidad que reciben por parte del personal de

**Tabla 4:** Dimensión seguridad establecida por los usuarios que asisten al servicio de consulta externa. En la E.S.E Centro de Salud San Miguel, municipio de Tuta. Departamento de Boyacá, noviembre 2019.

ÍTEM	NA		DD		PD		RA		PA		DA		MA		total
	N.	%	N.	%	N.	%									
El comportamiento de los empleados de consulta externa, le transmite confianza.	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	38	72	34	23	76
Usted se siente seguro en sus transacciones con consulta externa	1	1	0	0	0	0	1	1	5	7	27	36	42	55	76
Los empleados de consulta externa, son siempre amables con usted.	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	34	45	38	50	76
Los empleados de consulta externa, tienen conocimientos suficientes para responder a las preguntas que les hace.	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6,6	36	47	37	49	76

Fuente: datos obtenidos de la aplicación de la encuesta a la población objeto de estudio. Noviembre 2019.

salud, sin embargo, el 5% está parcialmente de acuerdo. El ítem número 17 evalúa los conocimientos de capacidad de respuesta del personal de salud frente a las necesidades de los usuarios, donde el 49% de los usuarios está muy de acuerdo con la capacidad de respuesta por parte del personal del profesional de salud y el 7% restante está parcialmente de acuerdo.

El ítem número 18 evalúa la atención individualizada al momento de la atención, los usuarios encuestados manifiestan, con un 58%, estar muy de acuerdo con la existencia de atención individualizada al momento de la consulta, en relación

con el 3% restante que está parcialmente de acuerdo con esta afirmación. El ítem número 19 evalúa la flexibilidad de horarios para dar la atención, donde el 53% de los usuarios está muy de acuerdo con la flexibilidad de los horarios, frente al 5% que está parcialmente de acuerdo con dicha afirmación. El ítem número 20 evalúa la atención personal al momento de la consulta, el 49% de los usuarios está muy de acuerdo en la atención personal. El ítem número 21 evalúa que en el servicio se preocupan por sus mejores intereses, el 43% de los usuarios está muy de acuerdo con que en el momento de la consulta se sienten tranquilos y seguros, en con el 3% restante que

**Tabla 5:** Dimensión empatía establecida por los usuarios que asisten al servicio de consulta externa. En la E.S.E Centro de Salud San Miguel, municipio de Tuta. Departamento de Boyacá noviembre 2019

ÍTEM	NA		DD		PD		RA		PA		DA		MA		total
	N.	%	N.	%											
En consulta externa le dan una atención individualizada.	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	30	39	44	58	76
En consulta externa tienen horarios de trabajo convenientes para todos sus clientes.	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	32	42	40	53	76
Los empleados de consulta externa, le dan una atención personal.	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	36	47	37	49	76
En consulta externa se preocupan por sus mejores intereses.	0	0	0	0	2	3	0	0	7	9	34	35	33	43	76
Los empleados de consulta externa comprenden sus necesidades específicas.	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	32	42	42	55	76

Fuente: datos obtenidos de la aplicación de la encuesta a la población objeto de estudio. Noviembre 2019.

está parcialmente en desacuerdo. Por último, en el ítem 22 que evalúa si el profesional comprende las necesidades específicas del usuario, el 55% está muy de acuerdo con la afirmación y el 3% está parcialmente de acuerdo.

## DISCUSIÓN

La temática relacionada con la calidad de los servicios de salud proporciona información precisa sobre como los usuarios perciben la atención; teniendo en cuenta el modelo SERVQUAL con sus cinco dimensiones, el cual permite comprender la importancia de la calidad en salud, desde la perspectiva del usuario mediante la satisfacción (1,18).

De acuerdo con los resultados de la presente investigación, se pudo evidenciar que los usuarios que acudieron al servicio de consulta externa en el Centro de San Miguel del municipio de Tuta, perciben satisfacción al momento de recibir el servicio, desde las cinco dimensiones de elementos tangibles, fiabilidad, sensibilidad, seguridad y empatía; por tanto, según Niño y Perales (2), proponen que la diferencia entre las expectativas en los usuarios y sus percepciones en relación con el servicio recibido constituyen una medida de la calidad de servicio, enfocada en el área de salud; lo anterior, permite deducir que un alto porcentaje de satisfacción de los usuarios del Centro de Salud se determina por factores influyentes, tales como aspectos sociales, culturales y económicos, así mismo, el nivel de prestación de los servicios,

el régimen especial de salud al que pertenecen, el respeto por el usuario al cumplir con el horario de atención y la disponibilidad del personal de salud en favor del usuario (10,18).

La dimensión calificada con una puntuación más alta fue empatía, en esta línea, Infante Gómez (6), refiere que la empatía está directamente relacionada con el “trato con amabilidad, respeto y paciencia del personal de consulta externa”; de igual forma, se puede manifestar que la dimensión más cercana en el estudio de brechas fue empatía, concluyendo que los usuarios se encuentran satisfechos en esta dimensión, ya que la califican como un 73,7% de buena con mayor porcentaje (83,1%) en los aspectos de trato con amabilidad, respeto y paciencia del personal de consulta externa. Así mismo, en un estudio realizado en un Hospital Universitario en Líbano, se halló que la brecha más baja fue para la empatía con un promedio de 0.5938. En la misma revisión exploratoria, Polonia reporta que los aspectos que tienen mayor influencia en la percepción de la calidad son los costos, las condiciones de vida y otros asuntos relacionados con la empatía, la competencia del personal y su comunicación con el paciente, pero en especial, la satisfacción del paciente con su hospitalización (6,19).

Por tanto, se puede concluir que los resultados de esta investigación que reportan satisfacción, coinciden con diferentes estudios de calidad de

atención y grado de satisfacción de los usuarios de consulta externa de diferentes Centros de Atención de Salud, relacionándose posiblemente al trato que reciben los usuarios por parte del personal de salud (6,18,20).

Continuando, las dimensiones fiabilidad y sensibilidad fueron las siguientes en obtener mayor calificación; en este sentido, se puede evidenciar cuánto influye la actitud del personal de salud presto a solucionar dudas y favorecer el servicio de los usuarios; de acuerdo con los resultados, los profesionales realizan bien el servicio a la primera, en el tiempo prometido e insisten en mantener registros exentos de errores; lo anterior, indica que el usuario de consulta está satisfecho con el trato recibido por parte del personal médico de esta institución, además, que la tendencia en general es hacia la satisfacción en cuanto a las variables que miden el recurso físico y humano de la institución (10,21-23).

La dimensión calificada con una puntuación más baja fue elementos tangibles, por ello, se puede precisar que las instalaciones no son del todo atractivas ni con apariencia limpia y agradable, así como tampoco los equipos están en excelentes condiciones. Cabe señalar que los elementos tangibles es lo que aprecia directamente una persona en cuanto a los aspectos físicos del servicio y son supremamente importantes para la calidad de atención, lo que por supuesto satisface al usuario,

como lo refieren algunos estudios (3,23). Por el contrario, los resultados de esta investigación que reportan menor satisfacción, no coinciden con el estudio de percepción de los usuarios frente a la calidad del servicio de salud en consulta externa en una Institución Prestadora de Servicios de Salud en Tunja Boyacá, ya que la dimensión con una calificación más alta fue elementos tangibles, esto quiere decir que los usuarios se encuentran satisfechos con las instalaciones, los equipos y el personal (11); de igual manera, tampoco coinciden con el estudio de Satisfacción en primer nivel de atención médica realizado en México, donde la satisfacción ante los elementos tangibles fue de un 82% (23). Todo lo anterior genera una importante recomendación a la institución frente a los elementos tangibles, ya que son representativos para los usuarios.

Finalmente, la dimensión de seguridad es categorizada como aceptable, lo que indica que el comportamiento del profesional de consulta externa, transmite algún grado de confianza, amabilidad y que tienen conocimientos para responder a las inquietudes del usuario. La seguridad del paciente es muy importante al momento de prestar un servicio de salud por cuanto se busca este se sienta tranquilo y seguro con respecto a los profesionales de salud y al ambiente institucional (4,22). Tal como lo refieren Vitarte y Enrique, quienes sustentan que el instrumento SERVQUAL ayuda a los establecimientos de salud a

evaluar hasta qué punto la cultura de seguridad de su organización transmite la importancia de la seguridad del paciente (3, 20).

Ante estos hallazgos concluyentes, se puede evidenciar que el servicio de consulta externa evaluado presta una buena atención a sus usuarios, la cual satisface sus necesidades, pero requiriendo siempre de estrategias de mejora en las que se pretenda satisfacer las necesidades y demandas de los usuarios, brindando calidad en la prestación de los servicios de salud. De igual forma, se recomienda que en futuras investigaciones se vincule la subjetividad de los usuarios y, de esta forma, brindar herramientas más específicas y oportunas en cuanto la planeación e implementación de estrategias

Como limitación del estudio, se evidencia la necesidad de una mirada cualitativa de la investigación y de los sujetos abordados, que favorezca la comunicación y exteriorización de necesidades particulares.

### AGRADECIMIENTO

A los directivos de la E.S.E Centro de San Miguel del municipio de Tuta, por permitirnos la ejecución de la investigación en dicha institución. A nuestra asesora Marcela Arenas.

### CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### FINANCIACIÓN

Investigación financiada por las autoras.

### REFERENCIAS

1. Ochante J, Hinojosa G, Ayala F, Pérez C. Satisfacción de la usuaria en consulta externa del servicio de ginecología en el Instituto Nacional Materno Perinatal. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 2015;4(1):32-37. <https://doi.org/10.33421/inmp.21541>
2. Effio B, Carrasco J, Chavesta M, Leguía X, Díaz J, Calidad de servicio en la consulta externa de un hospital de la región Lambayeque octubre 2010. *Rev. Cuerpo Médico* 2012;5(1):8-9. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4061256>
3. Cobo-Mejía E, Estepa-Rodríguez K, Herrera-Triana C, Linares-Reyes P. Percepción de los usuarios frente a la calidad del servicio de salud en consulta externa en una Institución Prestadora de Servicios de Salud. *Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá*. 2018;5(2):277-94. <https://doi.org/10.24267/23897325.321>
4. Vásquez R, Amado J, Ramírez F, Velásquez R, Huari R. Sobredemanda de atención médica en el servicio de emergencia de adultos de un hospital terciario, Lima, Perú. *An. Fac. med. [Internet]*. 2016 [citado 2019 Ago.15]; 77(4):379-385. Available from:

- [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832016000400010&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000400010&lng=es&tlng=es)
5. Freitas J, Silva A, Bauer C, Minamisava R, Bezerra A, Sousa M, Regina G. Quality of nursing care and satisfaction of patients attended at a teaching hospital. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2014;22(3):454-460. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.3241.2437>
  6. Infantes F. Calidad de atención y grado de satisfacción de los usuarios de consulta externa del Centro de Atención de Medicina Complementaria del Hospital III Iquitos-2016. *Revista Peruana de Medicina Integrativa*. 2017; 2(2) 133-9. Available from: <https://www.rpmi.pe/ojs/index.php/RPMI/article/viewFile/55/54#page=1>
  7. Hernández I, González T, Villanueva C, García S, Martín C, Ruiz, M. Arnau S. *Revista de calidad asistencial*, ISSN 1134-282X. 2010; 25(2) 83-89. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3320464>
  8. Díaz-Grajales C, Zapata-Bermúdez Y, Aristizábal-Grisales JC. Acceso y satisfacción con servicios curativos: Análisis de casos en afiliados al régimen contributivo y afiliados al régimen subsidiado en un barrio estrato 2 - Cali, Colombia. *Rev Gerenc y Polit Salud*. 2015;14(29):155-78. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgyyps14-29.assc>
  9. Araujo R, Clemenza C, Fuenmayor R, Altuve E. Percepción de la calidad de servicio de los usuarios de los programas sociales en salud. *Revista de Ciencias Sociales [Internet]*. 2010;16(1):80-91. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-95182010000100008](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-95182010000100008)
  10. Boada A, Barbosa A, Cobo E. Percepción de los usuarios frente a la calidad de atención en salud del servicio de consulta externa según el modelo SERVQUAL. *Revista Investigación En Salud Universidad De Boyacá*. 2019;6(1):55-71. <https://doi.org/10.24267/23897325.408>
  11. Baig MA, Mian A, Najeed F, Shahzad H. Overcrowding in the emergency departments: Challenges and opportunities for improvement. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(12):1344-5. Available from: [http://jpm.a.org.pk/full\\_article\\_text.php?article\\_id=7560](http://jpm.a.org.pk/full_article_text.php?article_id=7560)
  12. Delgado ME, Vázquez ML, Moraes L. Calidad en los servicios de salud desde los marcos de sentido de diferentes actores sociales en Colombia y Brasil. *Rev Salud Pública*. 2011;12(4):533-45. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642010000400001>
  13. Morales MSL, León P, Trejo M del C. Calidad de la atención desde la perspectiva del usuario en una comunidad terapéutica en Veracruz, México. *Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá*. 2015;2(2):177-94. <https://doi.org/10.24267/23897325.136>

14. González J, Díaz S, Hernández S, Huérfano S, Ibarra S, Jiménez A, Lara D, León I, Lizcano E. Satisfacción de pacientes que asisten a consulta médica ambulatoria en una EPS de régimen especial. *Carta Comunitaria*. 2018;23(134):4-14. <https://doi.org/10.26752/ccomunitaria.v23.n134.262>
15. Kerguelén C. Calidad en salud en Colombia. Ministerio de la Protección Social, Programa de Apoyo a la Reforma de la Salud - PARS. 2008. 233 p. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/CALIDAD%20EN%20SALUD%20EN%20COLOMBIA.pdf>
16. Nishizawa RM. Desarrollo del Modelo Servqual para la medición de la calidad del servicio en la empresa de publicidad Ayuda Experto. *Perspectivas* [Internet]. 2014;(34):181–209. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/4259/425941264005.pdf>
17. Numpaque A, Rocha A. Modelos SERVQUAL y SERVQHOS para la evaluación de calidad de los servicios de salud. *Rev la Fac Med*. 2016;64(4):715.
18. Niño B, Perales J, Chavesta X, Leguía J, Díaz C. Calidad de Servicio en la consulta externa de un hospital de la región Lambayeque octubre 2010. *Rev cuerpo méd HNAAA* [Internet]. 2012;5(1):5–9. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4061256>
19. Yépez-Chamorro MC, Ricaurte-Cepeda M, Jurado DM. Calidad percibida de la atención en salud en una red pública del municipio de Pasto, Colombia. *Univ y Salud*. 2018;20(2):97.
20. Rodríguez M, Muñoz R. Factores relacionados con la satisfacción en consultas externas en Hospitales de Madrid. *Rev Eelectronica Enferm Actual en Costa Rica* [Internet]. 2017;32:1–13. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5774441>
21. Al-Momani MM. Gap analysis between perceptions and expectations of medical-surgical patients in a public hospital in Saudi Arabia. *Med Princ Pract* 2015;25(1):79-84. <https://doi.org/10.1159/000441000>
22. Barragán JA, Moreno C. Calidad percibida por usuarios de enfermería en tres hospitales públicos. *Enfermería Global*. 2013;12(1):217-30.
23. Vázquez-Cruz E, Sotomayor-Tapia J, González-López A, Montiel-Jarquín A, Gutiérrez-Gabriel I, Romero-Figueroa MS, et al. Satisfacción del paciente en el primer nivel de atención médica. *Rev Salud Pública*. 2018;20(2):254–7.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

# Perfil de tolerancia al triclosán y detección de los genes MexA, MexC, AcrB y oqxA relacionados con la expresión de bombas de expulsión en aislados clínicos del género *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae*.

Luisa Fernanda Zanguña Fonseca<sup>1</sup>, María Inés Torres Caycedo<sup>2</sup>, Giselle Di Filippo Iriarte<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La resistencia a los antimicrobianos y la tolerancia a biocidas está dada por mecanismos comunes, generados por su uso en diferentes ambientes; mecanismos como la expresión de bombas de expulsión presentes en bacterias del género *Enterobacter* circulantes amenaza la eficacia de los antimicrobianos limitando las opciones de terapia antibiótica. **Objetivos:** Determinar el perfil de tolerancia al triclosán y detección de genes asociados a bombas de expulsión en aislados clínicos de *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae*. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, se determinaron perfiles de tolerancia al triclosán por microdilución, de susceptibilidad antimicrobiana, confirmación fenotípica de mecanismos de resistencia, por reacción en cadena de la polimerasa, se identificó la presencia de genes que codifican para bombas de expulsión. **Resultados:** El 17% correspondió a *Enterobacter cloacae* y el 6% *Enterobacter aerogenes*. El 93,7% de los aislados clínicos del género *Enterobacter* presentó el fenotipo de resistencia BLEE y AmpC. En el 81,3% de los aislamientos se obtuvo la presencia de al menos un gen relacionado con la expresión de bombas de expulsión, siendo frecuentes MexC y AcrB; no identificó presencia del gen oqxA. **Conclusiones:** La resistencia a diferentes grupos de antibióticos se identifica en especies de *Enterobacter* circulante, así la presencia de enzimas BLEE y AmpC, la presencia de genes relacionados con bombas de expulsión y la alta tolerancia al triclosán. **Palabras clave:** Triclosán, Resistencia, Bombas de expulsión, Genes, Biocida

<sup>1</sup> Empresa Social del Estado Santiago de Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2772-348X>

<sup>2</sup> Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia. ORCID: Colombia. [orcid.org/0000-0003-0690-3182](https://orcid.org/0000-0003-0690-3182)

<sup>3</sup> Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7289-1653>

**Correspondencia:** Luisa Fernanda Zanguña Fonseca, Dirección: Transversal 0A # 69 – 50 Barrio suamox, Tunja, Colombia. Teléfono: 745-0000, Extensión: 9201, Correo: [lfzanguna@uniboyaca.edu.co](mailto:lfzanguna@uniboyaca.edu.co), Celular: 3133029376.

### Citar este artículo así:

Luisa Fernanda Zanguña Fonseca<sup>1</sup>, María Inés Torres Caycedo<sup>2</sup>, Giselle Di Filippo Iriarte. Perfil de tolerancia al triclosán y detección de los genes MexA, MexC, AcrB y oqxA relacionados con la expresión de bombas de expulsión en aislados clínicos del género *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae*. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(1): 102-117. doi:<https://doi.org/10.24267/23897325.400>

**Triclosan tolerance profile and detection of MexA, MexC, AcrB and oqxA genes related to the expression of expulsion pumps in clinical isolates of Enterobacter aerogenes and Enterobacter cloacae.**

**ABSTRACT**

**Introduction.** Antimicrobial resistance and tolerance to biocides is given by common mechanisms, generated by the use of antimicrobial and biocidal substances in different environments, these mechanisms such as the expression of expulsion pumps present in bacteria of the Enterobacter genus circulating threatens the efficacy of antimicrobials by limiting antibiotic therapy options.

**Objective:** to determine the triclosan tolerance profile and detection of genes associated with expulsion pumps in clinical isolates of Enterobacter aerogenes and Enterobacter cloacae.

**Materials and Methods:** An observational, descriptive and the cross-sectional study was performed, triclosan tolerance profiles were determined by microdilution, antimicrobial susceptibility, phenotypic confirmation of resistance mechanisms, by the presence of polymerase chain reaction, the presence of genes that code for expulsion pumps.

**Results:** The 17% corresponded to Enterobacter cloacae and 6% Enterobacter aerogenes. 93.7% of the clinical isolates of the genus Enterobacter presented the ESBL and AmpC resistance phenotype. In 81.3% of the isolates, the presence of at least one gene related to the expression of ejection pumps was obtained, with MexC and AcrB being frequent; did not identify the presence of the oqxA gene.

**conclusions:** The resistance to different groups of antibiotics is identified in circulating Enterobacter species, as well as the presence of ESBL and AmpC enzymes, the presence of genes related to ejection pumps, and high tolerance to triclosan.

**Keywords:** Triclosan, Resistance, Efflux pump, Genes, Biocide

## Perfil de tolerância ao triclosan e detecção dos genes *mexA*, *mexC*, *acrB* e *oqxA* relacionados à expressão de bombas de expulsão em isolados clínicos do gênero *Enterobacter aerogenes* e *Enterobacter cloacae*

### RESUMO

**Introdução.** A resistência antimicrobiana e a tolerância a biocidas esta dada pelos mecanismos comuns gerados pelo uso em diferentes ambientes; mecanismos como a expressão de bombas de expulsão presentes em bactérias do gênero *Enterobacter* circulantes ameaça a eficácia das antimicrobiana limitando as opções de terapia antibiótica.

**Objetivos:** Determinar o perfil de tolerância ao triclosan e detecção dos genes associados a bombas de expulsão em isolados clínicos *Enterobacter aerogenes* e *Enterobacter cloacae*.

**Materiais e Métodos:** Realizou-se um estudo observacional, descritivo e de corte transversal, determinaram-se perfis de tolerância ao triclosan por microdiluição, de susceptibilidade antimicrobiana, confirmação de mecanismos de resistência fenotípica por reação em cadeia da polimerase, identificou-se a presença de genes que codificam para bombas de expulsão.

**Resultados:** 17% correspondeu ao *Enterobacter cloacae* e 6% ao *Enterobacter aerogenes*. 93,7% em isolados clínicos do gênero *Enterobacter* apresentou o fenótipo de resistência BLEE e AmpC. No 81% dos isolamentos se obteve a presença de pelo menos um gen relacionado à expressão de bombas de expulsão, sendo frequentes *mexC* e *acrB*; não se identificou a presença do gen *oqxA*.

**Conclusões:** A resistência de diferentes grupos de antibióticos se identificou em espécies de *Enterobacter* circulante, assim a presença de enzimas BLEE e AmpC, a presença de genes relacionados com bombas de expulsão e a alta tolerância ao triclosan.

**Palavras-Chave:** triclosan, resistência, bombas de expulsão, genes, biocida

## INTRODUCCIÓN

Los biocidas son sustancias sintéticas de origen natural o químico, que son utilizados para la limpieza de superficies. El Triclosán es un derivado del fenol, siendo común encontrarlo como componente de enjuagues orales y cremas dentales, actúa contra bacterias Gram positivas y Gram negativas; su mecanismo de acción se da en la membrana citoplasmática, causando una bacteriolisis (1,2).

Por su parte, *Enterobacter* es un género de bacterias Gram-negativos, anaeróbicas facultativas, que pertenecen a la familia Enterobacteriaceae, es una bacteria oportunista y multiresistente; su gran capacidad de diseminación se debe a la presencia de proteínas reguladoras de la permeabilidad de su membrana y de la expresión de enzimas detoxificantes que degradan e inactivan los antibióticos, una afinidad de esta especie es la capacidad para formar biopelículas, hasta el momento hay dos especies comunes, *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae* (2,3). La especie *Enterobacter cloacae* se encuentran ampliamente en la naturaleza, es frecuentemente aislada de muestras clínicas humanas en procesos infecciosos de sistema respiratorio y tracto urinario, por lo cual ha adquirido importancia clínica como bacteria oportunista y surgido como patógeno de infecciones asociadas a la atención en salud de pacientes de cuidados intensivos, especialmente para aquellos con ventilación mecánica (2).

Teniendo en cuenta la resistencia natural y la adquirida, las respuestas bacterianas frente a la acción de antibióticos y biocidas comparten algunas estrategias comunes, se evidencia que las bacterias pueden desarrollar una resistencia emergente a los antibióticos después de la exposición a biocidas, dado por la resistencia cruzada, el cambio fenotípico, la co-resistencia, los cambios en los perfiles de susceptibilidad de poblaciones microbianas, entre otras (4).

El género *Enterobacter* sp produce una  $\beta$ -lactamasa determinada por genes cromosomales que le confiere una resistencia natural; este tipo de resistencia está relacionada con una enzima del tipo AmpC, la cual se expresa de manera inducible (3,4) y se puede encontrar en todos los aislados clínicos silvestres (5,6), siendo este tipo de fenotipo resistente a ampicilina, cefalotina y cefoxitina (7,8). El *Enterobacter cloacae* se considera intrínsecamente resistente a las aminopenicilinas, cefalosporinas de primera generación y cefoxitina debido a la presencia de  $\beta$ -lactamasas del tipo Ampc, lo que implica susceptibilidad variable a cefalosporinas de tercera y cuarta generación (9,10). De otra parte, en este género bacteriano se identifica el mecanismo de bombas de eflujo de la familia RND -Resistencia, Nodulación, División celular- (11,12), como un paso evolutivo frente a la presión de los antibióticos que contribuye a la resistencia intrínseca adquirida y que expresa fenotipos de multiresistencia antibiótica y tolerancia a sustancias biocidas(13,14).

El propósito de este estudio fue determinar los perfiles de tolerancia al Triclosán, perfiles de resistencia antibiótica y presencia de genes relacionados con la expresión de bombas de expulsión, en aislamientos de *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae*, dado que en el medio se observa la circulación de *Enterobacter* con resistencia antibiótica en las cuales no se ha explorado aún su respuesta frente al triclosán (15).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal. Se realizó un análisis univariado para determinar frecuencias de susceptibilidad o resistencia a los antibióticos utilizados en los perfiles de susceptibilidad antibiótica, frecuencia de respuesta a las concentraciones del biocida utilizadas en el perfil de tolerancia al triclosán y de la presencia de genes de bombas de expulsión en 12 aislamientos de *Enterobacter cloacae* y 4 de *Enterobacter aerogenes*, provenientes de 71 aislados de muestras clínicas de una IPS en el departamento de Boyacá. Se determinó la frecuencia de los perfiles de resistencia, de la tolerancia a diferentes concentraciones de triclosán y de genes relacionados con la expresión de bombas de expulsión. El trabajo fue avalado por comités de ética institucionales.

**Aislamiento e identificación:** Para la identificación de los aislamientos de *Enterobacter* sp.

se realizó mediante el equipo Phoenix 100 con sistema de paneles para identificación de género, especie y se realizó pruebas de susceptibilidad por CIM -Concentración Mínima Inhibitoria- utilizando panel de antibióticos que incluyó las cefalosporinas de 1, 2, 3 y 4, carbapenémicos, amikacina, ampicilina sulbactam, ciprofloxacina, piperacilina tazobactam, Tigecilcina, trimetropin-sulfametoxazol. Estos aislamientos se conservaron en BHI- glicerol 20% a -80°C.

**Reactivación:** Se realizó reactivación de los aislados en caldo BHI (BD Brain Heart Infusión) a 37°C por 24 horas (overnight) en agitación.

**Confirmación fenotípica de mecanismos de resistencia:** Se realizó la confirmación de fenotipos de resistencia de los aislados clínicos de bacterianas de *Enterobacter* sp. siguiendo las normas CLSI 2017.

**Ensayo y montaje de tolerancia al triclosán:** El ensayo se realizó con una concentración estándar de la bacteria 1/10, tomando 100 µl del cultivo overnight y 900 µl solución salina 0.85%. Para la preparación de las diluciones del triclosán se partió de una concentración inicial Ci utilizando alcohol etílico 96°, las concentraciones utilizadas fueron C1 (1%), C2 (0.25 %), C3 (0.025%), C4 (0.0025%) y C5 (0.00025%), estas se prepararon en caldo BHI. El montaje se realizó en microplacas de 96 pocillos, se dispuso en los pozos las di-

ferentes concentraciones de Triclosan y se utilizó control de medio de cultivo BHI, control de crecimiento bacteriano (medio BHI e inóculo), control de biocida (cada dilución); la microplacas se incubaron a 37°C por 24 horas. La lectura se realizó en el equipo Imark® Biorad a una absorbancia 595 nm y la lectura de tolerancia se determinó con lectura de pozo biocida + inóculo y lectura control de biocida (16).

**Extracción de ADN:** Se utilizó el kit de extracción Wizard® Genomic DNA purificación de Promega, siguiendo el protocolo 003 Extracción de ADN (17). Se determinó la concentración del ADN Nandrop NANO Maestrogen®.

**Detección de genes de bombas de expulsión:** Los genes evaluados por PCR convencional fueron *oqxA*, *AcrB*, *Mex C* y *Mex A*. Se estandarizó el protocolo de PCR para cada gen y se utilizó termociclador LOMBOCON®. En la tabla 1 se muestra los primeros utilizados en el estudio y el tamaño de banda de cada gen de resistencia (Tabla 1).

**Electroforesis:** Para los genes *AcrB* y *Mex C* se realizó la electroforesis en gel de agarosa al 2% y para el gen *Mex A* se realizó en gel de agarosa al 1.5%. Los parámetros de corrida fueron de 45 minutos a 50 voltios.

**Tabla 1.** Primers utilizados en el estudio; tamaño de banda y temperatura de anillamiento.

Gen	Secuencia	Tamaño de la banda	Tm (c)	Referencia
<i>oqxA</i>	F 5' GACAGCGTC- GCACAGAATG 3' R 5' GGAGACGAG- GTTGGTATGGA 3'	339	59.5 °C	(18)
<i>AcrB</i>	F 5' GGTCGATTCC- GTTCTCCGTTA -3' R 5'- CTACCTG- GAAGTAAACGT- CATTGGT -3'	107	61.3 °C	(19)
<i>MexA</i>	F 5'- CTGGAGGAC- GGTAGCCAATA -3' R 5'- GACG- GAAACCTCGGA- GAAT -3'	60	60.5 °C	(20)
<i>MexC</i>	F 5' AGCCAGCAG- GACTTCGATAC 3' R 5' CAGTGACC- GAGGCGTAGC 3'	118	60.7 °C	(2,21)

Fuente: El estudio

## RESULTADOS

De 71 aislamientos clínicos de Gram negativas, se trabajó con 16 que se identificaron en el género *Enterobacter*, las especies fueron 12 aislados de *Enterobacter cloacae*, (75%) y 4 de *Enterobacter aerogenes* (25%).

## Perfiles de susceptibilidad de los aislados clínicos en estudio

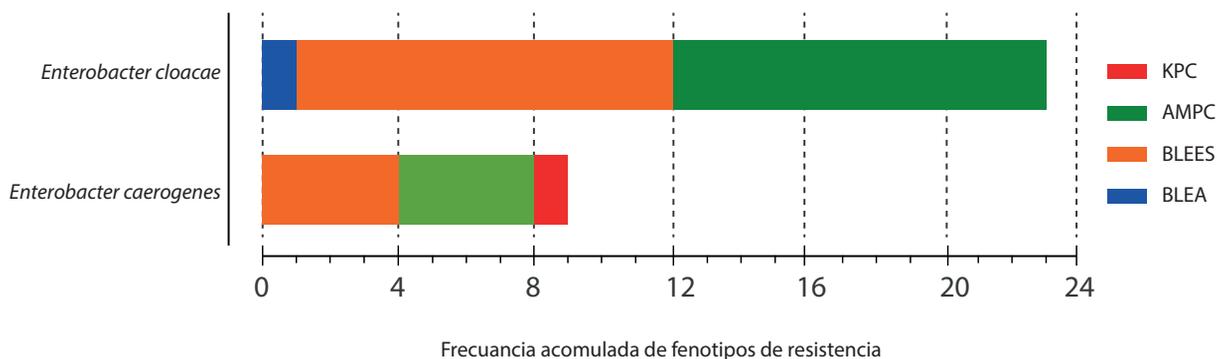
Los 16 aislamientos de *Enterobacter* sp mostraron en los perfiles de susceptibilidad antibiótica que fueron sensibles a carbapenémicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3° y 4° generación. Los grupos de antibióticos en los que presentan resistencia son las penicilinas, y las cefalosporinas de 1 y 2 generación. Se confirmó la presencia de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y de AmpC. El 93,7% de los aislados clínicos de *Enterobacter* sp. presentaron el fenotipo de resistencia BLEE donde el 25% (n=4) correspondieron a la especie *Enterobacter aerogenes* y el 68.7% (n= 11) a *Enterobacter cloacae*. Una cepa de *Enterobacter cloacae* presento betalactamasas de amplio espectro BLEA; una cepa de *Enterobacter aerogenes* presento fenotipo de

resistencia para KPC. En la gráfica 1 se observa una combinación de perfiles de resistencia entre los tipos BLEE y AMPC predominando en aislados clínicos de *Enterobacter cloacae* (n=11). (Figura 1)

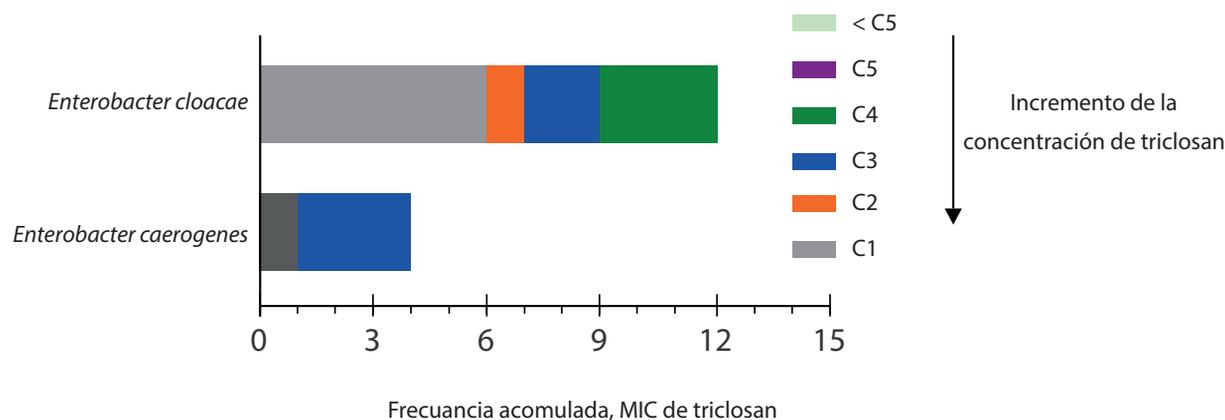
## Perfil de tolerancia al triclosán de los aislados clínicos en estudio

En relación con el perfil de tolerancia al triclosán todos los aislados clínicos de fueron tolerantes al triclosán en la concentración más baja C5 (0,00025%). La mayoría de los aislados clínicos fueron tolerantes hasta la concentración C1 (1%). El 43,8% de los aislamientos (n=7) fueron tolerantes hasta esta concentración, el 31,2% (n=5) fueron tolerantes hasta la concentración C3 (0,025%), seguido de un 18,8% de los aislados clínicos de que fueron tolerantes hasta la C4 (0,0025%). Solo 1 cepa fue tolerante al triclosán hasta la C2 (0,25%).

Figura 1. Perfil de resistencia bacteriana en aislados clínicos del género Enterobacter.



**Figura 2.** Tolerancia al triclosán, aislados clínicos del género *Enterobacter*. Frecuencia acumulada de las MIC para las cepas estudiadas



\*Concentraciones finales de Triclosán: C1: 1%, C2:0.25 %, C3:0.025%, C4:0.0025%, C5: 0.00025%

El 50% (n=6) de los aislados clínicos de *Enterobacter cloacae* fueron tolerantes hasta la C1 (1%), mientras que la concentración de triclosán hasta la que toleraron el 75% de los aislados clínicos de *Enterobacter aerogenes* fue la C3. En la Figura 2 se muestra la concentración de triclosán a la que fueron sometidas las especies de *Enterobacter* y el número de aislados clínicos que toleraron hasta determinada concentración.

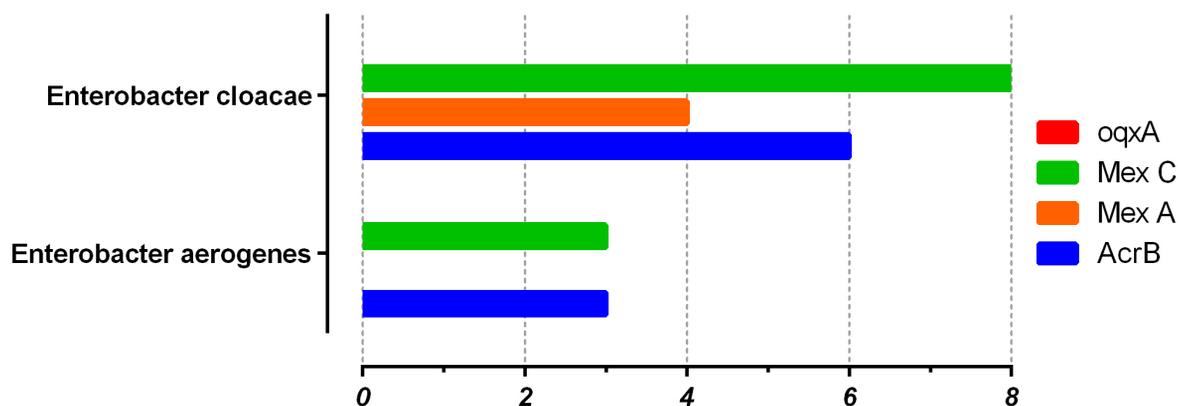
### Genes asociados a bombas de expulsión

En el 81,3% de los aislamientos del género *Enterobacter* se observó la presencia de al menos un gen de resistencia relacionado con la expresión

de bombas de expulsión; por especie el 75% de *Enterobacter aerogenes* y el 83,3% de *Enterobacter cloacae* fueron positivos para la presencia de al menos uno de estos genes. Los genes *MexC* y *AcrB* fueron los más frecuentes en el género estudiado. En el 68,8% de los aislamientos se encontró la presencia del gen *MexC*, seguido del gen *AcrB* con un 56,3% y el gen *MexA* con un 25%; no se observó la presencia del gen *oqxA*. (Figura 3).

Se observó la presencia de uno o más genes en el mismo microorganismo, en el 75% de los aislados clínicos de *Enterobacter aerogenes* se detectó la presencia tanto del gen *MexA* y el gen *AcrB*, no se detectó la presencia del gen *MexC*. En el

**Figura 3.** Genes codificantes de bombas de expulsión en aislados clínicos de *Enterobacter*.



16,6% (n=2) de los aislados clínicos de *Enterobacter cloacae* se observaron los 3 genes *acrB*, *MexA*, *MexC*. El gen con mayor frecuencia fue *MexC*.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se identificaron 16 aislados clínicos de bacterianas de *Enterobacter sp* de un total de 71 aislamientos de bacterias Gram negativas provenientes de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) correspondiente a un 22,5 %, siendo identificadas las especies *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae* identificadas en un 25% y 75%, respectivamente. Este estudio es comparable a un estudio realizado por Jaramillo Gloria en el 2016 donde se aislaron 3,1% de *E. cloacae*. Sin embargo, la especie

de *Enterobacter sp.* más frecuente fue *Enterobacter aerogenes* (19,22), según los resultados obtenidos presentaron dos mecanismos de resistencia (BLEES y AMPC), evidenciándose resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generación y algunas de tercera generación como la Ceftriaxona. De acuerdo al estudio hecho por Tuon FF 2015 y Gonzalez M. 2007 este tipo de mecanismos esta asociado con la resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación debido a la sobreexpresión del mecanismo AmpC (23,24). En el presente estudio se muestra sensibilidad a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, al igual que a las familias de los aminoglicósidos y carbapenemicos siendo este resultado un punto a favor para las opciones terapéuticas, en menor proporción se presentan los mecanismos

**Tabla 2.** Genes de resistencia asociados a bombas de expulsión en especies de *Enterobacter*.

Especie de <i>Enterobacter</i>	Genes de resistencia asociados a bombas de expulsión			
	<i>AcrB</i>	<i>MexC</i>	<i>MexA</i>	<i>oqxA</i>
<i>E. aerogenes</i> . 2Urc.	Presente	Presente	Ausente	Ausente
<i>E. aerogenes</i> . 3Urc.	Presente	Presente	Ausente	Ausente
<i>E. aerogenes</i> . 4Ept.	Presente	Presente	Ausente	Ausente
<i>E. cloacae</i> . 1Urc.	Presente	Presente	Presente	Ausente
<i>E. cloacae</i> . 2Ept.	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
<i>E. cloacae</i> . 3Ctv.	Presente	Presente	Ausente	Ausente
<i>E. cloacae</i> . 4Shr.	Presente	Presente	Ausente	Ausente
<i>E. cloacae</i> . 5Urc.	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
<i>E. cloacae</i> . 6Ept.	Presente	Presente	Presente	Ausente
<i>E. cloacae</i> . 7Urc.	Ausente	Presente	Presente	Ausente
<i>E. cloacae</i> . 8Ept.	Ausente	Presente	Presente	Ausente

de resistencia tipo BLEA y KPC y se presentan en menor proporción, esto en comparación con lo dicho por BRATU 2005 donde mencionan la extensión de *Enterobacteriaceae* productoras de KPC, este tipo de mecanismo no solo se encuentra en *Klebsiella pneumoniae* sino también en *E. coli*, *Enterobacter sp*, *Citrobacter sp*, *Serratia sp* y otras. Por su parte, *Enterobacter sp*. productor de KPC se ha descrito en algunas series de *Enterobacteriaceae*, y recientemente Stalin y Jenkins en el año 2014 publicaron un caso de infección por *Enterobacter gergoviae* productora de KPC en un paciente

inmunosuprimido con desfavorable resultado a pesar de contar con una adecuada terapia (25).

La presencia de genes de resistencia tipo *acrB* se aprecia en una frecuencia notable en los aislados clínicos de *Enterobacter sp.*; la bomba de expulsión *acrAB-TolC* está frecuentemente presente en especies de *E. coli*, esta bomba está compuesta por un transportador activo secundario *acrB* ubicado en la membrana interna *TolC* que funciona como canal en la membrana externa, la proteína *AcrAB* interacciona con las otras dos proteínas. Esta

bomba permite el transporte de diferentes compuestos químicos que confiere un perfil amplio de resistencia a antibióticos, fluoroquinolonas entre otros (26) aportando a los perfiles de resistencia en los aislados clínicos de *Enterobacter cloacae* con la demostración de reguladores que influyen en la expresión de genes, como es el caso de la presencia del gen *AcrB* en un 18 % en *Enterobacter aerogenes* y un 37% *Enterobacter cloacae* (27).

Con respecto al gen *MexA* y *Mex C*, según estudios como Masuda en el año 2000 y Suarez en el 2018 (20,28) estos genes se expresan generando resistencia a diversos antibióticos. Esta sobreexpresión de la *MexAB-OprM*, *MexXY-OprM* y sistemas de eflujo *MexCD-OprJ* se demostró en 28% de los aislamientos bacterianos carbapenémicos no susceptibles, respectivamente, lo que sugiere la contribución de flujo de salida en la resistencia (29). En el estudio hecho por Wołkowicz en el 2016 se puede ver la frecuencia de los genes *MexA* y *MexC* en *P. aeruginosa* (30). Sin embargo, en nuestro estudio se detectó la presencia del gen *MexA* en el 100% de los aislamientos de *Enterobacter aerogenes* y hubo ausencia de este gen en los aislados clínicos de *E. cloacae*, a diferencia del gen *Mex C* que se encontró en el 75% y el 66,6% de los aislados clínicos de *Enterobacter cloacae* y *E. aerogenes*, respectivamente.

El gen *oqxA* es un gen muy frecuente en aislados clínicos de *E. coli* que confiere resistencia antibió-

ticos cefalosporinas, aminoglicosidos, en comparación con los aislados clínicos del estudio donde se ve resistencia a cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, sin embargo, en los aislados clínicos de *Enterobacter sp* del estudio no se detectó presencia del gen *oqxA*; según Albornoz E en el 2017 la presencia del gen de resistencia *oqxA* se ve reflejado en especies de *E. coli* y *P. aeruginosa* (31) Mary Ann Liebert, Inc. 2017. This first nationwide study was conducted to analyze the prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR). Las bacterias suelen tener mecanismos que muestran una amplia especificidad de sustrato siendo capaces de expulsar una variedad de compuestos, estos sistemas de eflujo incluyen una variedad de genes que estimulan la expresión de bombas de eflujo, como el sistema *MexA*, *MexC* de *P. aeruginosa* y *AcrB*, *oxqA* de *E. coli*.

En general, los mecanismos por los cuales las bacterias son resistentes al triclosán incluyen mutaciones, modificación enzimática y bombas de eflujo que se expresan en respuesta al estrés ejercido por el biocida (18,19). Si relacionamos los resultados de las concentraciones del biocida triclosan vemos una tendencia de tolerancia a las concentraciones expuestas, donde los aislados clínicos de *Enterobacter cloacae* presentan muestra tolerancia hasta C1(1%) y para el caso de *Enterobacter aerogenes* se mantiene hasta C1 (1%) pero en menor proporción. Con lo anterior, se puede

evidenciar que los microorganismos evaluados toleraran altas concentraciones del triclosán, biocida utilizado en el ámbito hospitalario, lo que puede estar asociado a la presencia de microorganismos en estas sustancias, a la adquisición de infecciones asociadas al cuidado de la salud y a la diseminación de estos. En este estudio no se obtuvieron aislados clínicos de intolerantes al triclosán, lo que da como resultado que se considere el aumento de las concentraciones del biocida en las soluciones de lavado (32).

En este estudio se pudo demostrar que los aislamientos de *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae* toleran diferentes concentraciones del biocida triclosán por encima de 0.0025%, presentan genes *AcrB* y *MexC* que codifican bombas de expulsión como mecanismo de resistencia expresado, a la vez que mostraron perfiles de resistencia a antibióticos tipo BLEE y AmpC.

La resistencia a diferentes grupos de antibióticos, la presencia de enzimas BLEE y AmpC, de genes asociados a bombas de expulsión y la tolerancia al triclosán demuestra que en una misma bacteria pueden coexistir diferentes mecanismos de resistencia frente a la acción de los antibióticos utilizados actualmente; igualmente este mecanismo le confiere tolerancia a la acción de antisépticos como el triclosán, utilizado comúnmente en jabones quirúrgicos y elementos higiene personal aplicados en lavado de manos de personal de

salud y en pacientes. Este fenómeno se convierte cada día en un reto más para combatir las infecciones asociadas al cuidado de la salud que han aumentado a lo largo de las últimas décadas por los diversos mecanismos de resistencia bacteriana.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

## FINANCIACIÓN

La financiación de este proyecto contó con el aporte de la Universidad de Boyacá.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a la Universidad de Boyacá y cada uno de los participantes en el estudio.

## REFERENCIAS

1. McCusker MP, Alves Ferreira D, Cooney D, Martins Alves B, Fanning S, Pagès JM, et al. Modulation of antimicrobial resistance in clinical isolates of *Enterobacter aerogenes*: A strategy combining antibiotics and chemosensitisers. *J Glob Antimicrob Resist* 2019;16:187–98. [Internet]. 2019;16:187–

98. consultado: 11/11/2018 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.10.009> Manuales/Mecanismos de resistencia a los antibioticos en enterobacterias.pdf.pdf
2. Gong G, Um Y, Park TH, Woo HM. Complete genome sequence of *Enterobacter cloacae* GGT036: A furfural tolerant soil bacterium. *J Biotechnol*. 2015;193:43–4. [Internet]. 2015;193:43–4. consultado: 11/12/2018 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.11.012>
3. Ye J, Rensing C, Su J, Zhu YG. From chemical mixtures to antibiotic resistance. *J Environ Sci (China)*. 2017;62:138–44. [Internet]. 20/02/2017 consultado: 11/11/2018 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.09.003>
4. Paul D, Chakraborty R, Mandal SM. Biocides and health-care agents are more than just antibiotics: Inducing cross to co-resistance in microbes. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;174(March):601–10. [Internet]. [2019], consultado: 30/04/2020 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.02.083>
5. Jiménez A, Tijerino A VJ. Mecanismos de resistencia a los antibióticos de importancia clínica en enterobacterias. *Cent Nac Ref en Bacteriol Lab Antimicrob* [Internet]. 2011;1:15. [Internet]. [30/05/2011], consultado: 09/02/2018 Disponible en: [https://www.incienza.sa.cr/vigilancia\\_epidemiologica/](https://www.incienza.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/)
6. Galas M, WHONET R. Grupo Kes. *Serv ANTIMICROBIANOS*. 2000;52. consultado: 05/02/2019, Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2013/02/Grupo-KES-boletin-13.pdf>
7. Torres C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(7):354–64. consultado: 05/02/2019 Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(02\)72815-2](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(02)72815-2)
8. Cortés JA. Resistencia en enterobacterias: evolución, enzimas y ambiente. *Infectio*. 2014;15(3):145–6. consultado: 17/02/2019 Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(11\)70077-7](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(11)70077-7)
9. Nastro M, Piazza LM, Saposnik E, García S, Barberis C, Vay C, et al. Resistencia a cefalosporinas de espectro extendido en enterobacterias sin ampc inducible. Evaluación de los nuevos puntos de corte. *Rev Argent Microbiol*. 2012;44(1):30–5. [Internet]. [2012], consultado: 30/04/2020 Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-75412012000100007](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412012000100007)
10. Garinet S, Fihman V, Jacquier H, Corvec S, Le Monnier A, Guillard T, et al. Elective

- distribution of resistance to beta-lactams among *Enterobacter cloacae* genetic clusters. *J Infect.* 2018;77(3):178–82. consultado: 19/02/2019 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.05.005>
11. Chevalier J, Mulfinger C, Garnotel E, Nicolas P, Davin-Régil A, Pagès JM. Identification and evolution of drug efflux pump in clinical *Enterobacter aerogenes* strains isolated in 1995 and 2003. *PLoS One.* 2008;3(9):1–8. Internet: [2003], consultado:29/04/2020 Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/5112/3884bee07f650b340064627c2f45f41773a4.pdf>
  12. Guérin F, Lallement C, Isnard C, Dhalluin A, Cattoir V, Giard J. Landscape of Resistance-Nodulation-Cell Division (RND)-Type Efflux Pumps in *Enterobacter Cloacae* Complex. 2016;60(4):2373–82. Internet: [2016], consultado:28/04/2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/aac.02840-15>
  13. Opperman TJ, Nguyen ST. Recent advances toward a molecular mechanism of efflux pump inhibition. *Front Microbiol.* 2015;6(MAY):1–16. Internet: [], consultado: 29/04/2020 Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00421>
  14. Blanco P, Hernando-Amado S, Reales-Calderon J, Corona F, Lira F, Alcalde-Rico M, et al. Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Much More Than Antibiotic Resistance Determinants. *Microorganisms.* 2016;4(1):14. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms4010014>
  15. Bratu S, Landman D, Alam M, Tolentino E, Quale J, Levine J, et al. Detection of KPC Carbapenem-Hydrolyzing Enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. 2005;49(2):776–8. consultado: 25/02/2019 Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.776-778.2005>
  16. Boyaca U de. PROTOCOLO BIOCIDAS. *Stat F Theor.* 2019;53(9):1689–99.
  17. Universidad de Boyacá. Protocolo extracción de ADN. *Mycol Res.* 2002;106(11):1323–30.
  18. Chen X, Zhang W, Pan W, Yin J, Pan Z, Gao S, et al. Prevalence of qnr, aac(6)-Ib-cr, qepA, and oqxAB in *Escherichia coli* isolates from humans, animals, and the environment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3423–7. consultado: 15/03/2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.06191-11>
  19. Swick MC, Morgan-linnell SK, Carlson KM, Zechiedrich L. Expression of Multidrug Efflux Pump Genes *acrAB-tolC*, *mdfA*, and *norE* in

- Escherichia coli Clinical Isolates as a Function of Fluoroquinolone and Multidrug Resistance. *Mechanisms of Resistance* 2011;55(2):921–4. consultado: 15/03/2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00996-10>
20. Ellappan K, Belgode Narasimha H, Kumar S. Coexistence of multidrug resistance mechanisms and virulence genes in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from a tertiary care hospital in South India. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;12:37–43. Internet: [2018], consultado:30/04/2020 Disponible en: Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.08.018>
21. Gotoh N, Tsujimoto H, Tsuda M, Okamoto K, Nomura A, Wada T, et al. Characterization of the MexC-MexD-OprJ multidrug efflux system in  $\Delta$ mexA-mexB-oprM mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1938–43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105713/>. PMID: 9687387
22. Jaramillo GI, Pavas NC, Cárdenas JC, Gutiérrez P, Oliveros WA, Pinilla MA. *Blattella germanica* (Blattodea: Blattellidae) como potencial vector mecánico de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) en un centro hospitalario de Villavicencio (Meta-Colombia). *Nova*. 2016;14(25):19., consultado: Disponible en: consultado: 22/02/2019. Disponible en: <https://doi.org/10.22490/24629448.1723>
23. Cortés JA. Resistencia en enterobacterias: evolución, enzimas y ambiente. *Infectio*. 2011;15(3):145–6. Internet: [2011], consultado:29/04/2020 Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v15n3/v15n3a01.pdf>
24. Tuon FF, Scharf C, Rocha JL, Cieslinski J, Becker GN, Arend LN. KPC-producing *Enterobacter aerogenes* infection. *Brazilian J Infect Dis* 2015;19(3):324–7. Internet: [2015], consultado:22/02/2020 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.01.003>
25. González Osorio M, Mendoza-Medellín A, Pavón Romero S, Becerril Plata R, Vilchis Quiroz A. Resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en enterobacterias productoras de infecciones nosocomiales y caracterización preliminar de los plásmidos involucrados. *Cienc ergo-sum*. 2008;15(1):83–90. consultado: 25/02/2019 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5034962>
26. Yelin I, Kishony R. Antibiotic Resistance. *Cell*. 2018;172(5):1136–1136.e1. consultado: 28/02/2019 Disponible en: [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(18\)30162-4.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(18)30162-4.pdf)

27. Baucheron S, Tyler S, Boyd D, Mulvey MR, Chalus-dancla E, Cloeckert A. AcrAB-TolC directs efflux-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(10):3729–35. consultado: 28/02/2019 Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.48.10.3729-3735.2004>
28. Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(12):3322–7. consultado: 06/03/2019 Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1128/aac.44.12.3322-3327.2000>
29. Suarez CJ, Kattán JN, Guzmán AM, Villegas M V. Mecanismos de resistencia *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. *Infectio.* 2006;10(2):85–93. consultado: 06/03/2019, Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0123-93922006000200006&script=sci\\_abstract&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0123-93922006000200006&script=sci_abstract&lng=es)
30. Wołkowicz T, Patzer JA, Kamińska W, Gierczyński R, Dzierżanowska D. Distribution of carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* isolates among hospitalised children in Poland: Characterisation of two novel insertion sequences disrupting the *oprD* gene. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;7:119–25. consultado: 06/03/2019 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.08.007>
31. Albornoz E, Lucero C, Romero G, Quiroga MP, Rapoport M, Guerriero L, et al. Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes in Clinical Enterobacteria from Argentina. *Microb Drug Resist.* 2017;23(2):177–87. consultado: 06/03/2019, Disponible en: <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0033>
32. Nomoto Y, Kubota Y, Ohnishi Y, Kasahara K, Tomita A, Oshime T, et al. Gene Cascade Finder: A tool for identification of gene cascades and its application in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One.* 2019;14(9):1–16. Internet: [], consultado: 01/05/2020, Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215187>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

# Avances en el desarrollo de una vacuna efectiva contra *Cryptosporidium parvum*: una revisión de la literatura

David R Salamanca<sup>1</sup>; Jessica S Molina-Franky<sup>1</sup>; Anny J Camargo-Mancipe<sup>1</sup>;  
Alida M Gómez-Rodríguez<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** *Cryptosporidium parvum* es un parásito zoonótico altamente prevalente, asociado a enfermedad diarreica en población inmunocomprometida, niños y terneros menores de 30 días. Esta infección puede ocasionar deshidratación, alteración del estado de conciencia, retraso en el desarrollo global y, en algunos casos, la muerte del paciente. A pesar de la alta prevalencia de *C. parvum*, no existen medicamentos completamente efectivos ni una vacuna aprobada para prevenir dicha enfermedad.

**Objetivo.** Realizar una revisión de la literatura sobre candidatos vacunales contra *C. parvum*.

**Método.** Revisión documental mediante la búsqueda de la literatura de los últimos 20 años, disponible en las bases de datos PubMed central, WEB OF SCIENCE, Embase, REDALYC y LILACS.

**Resultados.** Las vacunas atenuadas, recombinantes, basadas en ADN, expresadas en vectores bacterianos y sintéticas han mostrado resultados prometedores en la inducción de inmunogenicidad contra los antígenos de *C. parvum*, siendo el antígeno de superficie de 15 kilodaltons de *Cryptosporidium parvum* (cp15), el antígeno inductor de una mejor respuesta inmune celular y humoral en el modelo murino estudiado.

**Conclusión.** Se espera que la incorporación de nuevas técnicas para la selección de antígenos promisorios y la ejecución de una gran cantidad de ensayos in vivo, favorezcan el desarrollo de una vacuna totalmente efectiva contra *C. parvum*. Aunque el camino para lograr este objetivo será largo y difícil, se convierte en la mejor alternativa para controlar una de las enfermedades de interés en salud pública, con mayor impacto en la población inmunocomprometida.

**Palabras clave:** *Cryptosporidium parvum*, vacunas sintéticas, vacunas de ADN, inmunogenicidad vacunal, antígeno CP15.

<sup>1</sup> Universidad de Boyacá, Tunja, Boyacá.

**Correspondencia:** David Ricardo Salamanca. Dirección Carrera 2<sup>a</sup> este N° 64-169. Tunja.

**Celular:** 3132423136.

**Correo electrónico:** drsalamanca@uniboyaca.edu.co

### Citar este artículo así:

Salamanca DR, Molina-Franky JS, Camargo-Mancipe AJ, Gómez-Rodríguez AM. Avances en el desarrollo de una vacuna efectiva contra *Cryptosporidium parvum*: una revisión de la literatura. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(1): 118-136. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.373>

## Advances in the development of an effective vaccine against *Cryptosporidium parvum*: An review of the literature

### ABSTRACT

**Introduction.** *Cryptosporidium parvum* is a highly prevalent zoonotic parasite, associated with diarrheal disease in immunocompromised population, children and calves under 30 days. This infection is associated to dehydration, delayed global development and, in some cases, the death of the patient. Despite the high prevalence of *C. parvum*, there are no fully effective medications and an approved vaccine to prevent such disease.

**Objective.** To conduct a thorough review of the literature on vaccine candidates against *C. parvum*.  
Method Documentary review by searching the literature of the last 20 years, available in the central PubMed, WEB OF SCIENCE, Embase, REDALYC and LILACS databases.

**Results.** Attenuated, recombinant, DNA-based, expressed in bacterial vectors and synthetic vaccines have shown promising results in inducing immunogenicity against *C. parvum*, being the *Cryptosporidium parvum* 15 kiloDalton surface antigen (cp15), the antigen inducer of a better cellular and humoral immune response in the murine model studied.

**Conclusion.** It is expected that the incorporation of new techniques for the selection of promising antigens and the execution of a large number of *in vivo* assays will favor the development of a fully effective vaccine against *C. parvum*. Although the way to achieve this goal will be long and difficult, it will become the best alternative to control one of the diseases with the greatest impact on the immunocompromised population.

**Key words:** *Cryptosporidium parvum*, vaccines, synthetic, vaccines, DNA, vaccines, subunit, immunogenicity, vaccine, CP15 protein.

## Avanços no desenvolvimento de uma vacina eficaz contra *Cryptosporidium parvum*: uma revisão da literatura

### RESUMO

**Introdução.** O *Cryptosporidium parvum* é um parasita zoonótico de alta prevalência associado à doença diarreica em populações imunocomprometidas, crianças e bezerros com menos de 30 dias. Essa infecção pode causar desidratação, alteração do estado de consciência, atraso no desenvolvimento global e, em alguns casos, a morte do paciente. Apesar da alta prevalência de *C. parvum*, não existem medicamentos totalmente eficazes e uma vacina aprovada para prevenir a doença.

**Objetivo.** Realizar uma revisão literária dos candidatos à vacina contra *C. parvum*.

**Método.** Revisão documental, mediante pesquisa da literatura dos últimos 20 anos, disponível nas bases de dados PubMed central, WEB OF SCIENCE, Embase, REDALYC e LILACS.

**Resultados.** Vacinas atenuadas, recombinantes e baseadas em DNA, expressas em vetores bacterianos e sintéticos, mostraram resultados promissores na indução de imunogenicidade contra antígenos de *C. parvum*, sendo o antígeno de superfície de 15 kilodaltons de *Cryptosporidium parvum* (cp15) o antígeno indutor de uma melhor resposta imune celular e humoral no modelo murino estudado.

**Conclusão.** Se espera que a incorporação de novas técnicas para a seleção de antígenos promissores e a execução de um grande número de ensaios in vivo favoreçam o desenvolvimento de uma vacina totalmente eficaz contra *C. parvum*. Embora o caminho para alcançar este objetivo seja longo e difícil, torna-se a melhor alternativa para controlar uma das doenças de interesse na saúde pública com maior impacto na população imunocomprometida.

**Palavras-chave:** *Cryptosporidium parvum*, vacinas sintéticas, vacinas de DNA, imunogenicidade da vacina, antígeno CP15.

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad diarreica representa aproximadamente el 10,5% de los 8 millones de muertes que se registran anualmente, a nivel mundial, en niños menores de 5 años. En orden de frecuencia, la enfermedad diarreica es ocasionada principalmente por rotavirus, *Cryptosporidium* spp., *Shigella* y *Escherichia coli* enterotoxigénica (1). De los anteriores, *Cryptosporidium* spp. es el único agente etiológico para el cual no se dispone de vacuna, ni de un tratamiento totalmente efectivo (1,2).

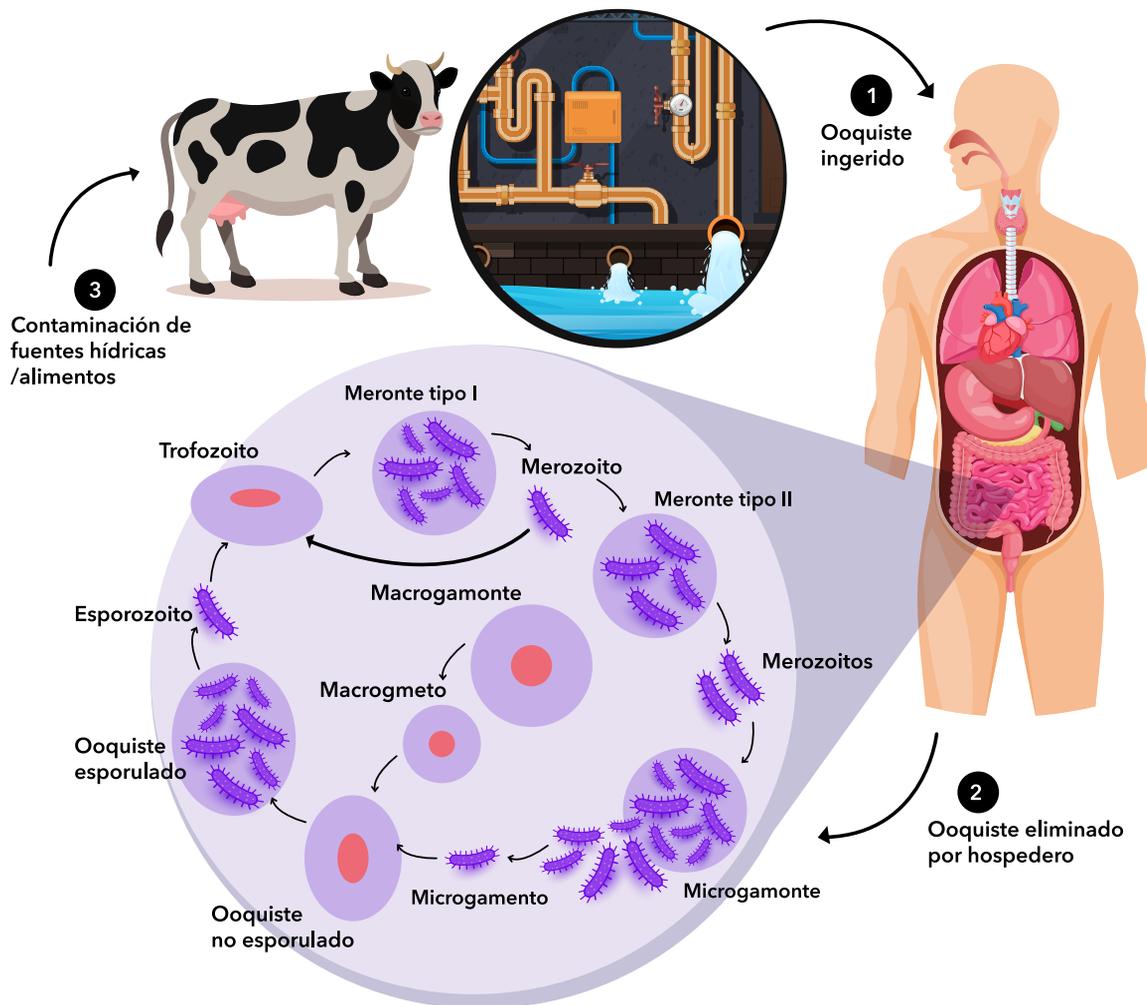
*Cryptosporidium parvum* es un protozoo intracelular zoonótico perteneciente al phylum Apicomplexa que afecta diversas especies animales, especialmente bovinos menores de 30 días (3,4), población humana inmunocomprometida, como pacientes con SIDA o cáncer y también población infantil menor de 5 años (5,6).

Los ooquistes de *Cryptosporidium* spp. son pequeños, miden entre 4 a 6  $\mu\text{m}$  de diámetro y tienen una forma esférica-ovoide. El ciclo de vida de *Cryptosporidium* se completa dentro de un solo hospedero, presentando dos fases: sexual y asexual, para lo cual se llevan a cabo las siguientes seis etapas de desarrollo: 1) desenquistamiento (liberación de los esporozoítos), 2) merogonia, 3) gametogonia, 4) fertilización y desarrollo del cigoto, 5) la formación de paredes de ooquistes ambientalmente resistentes y 6) la esporogonia (7,8).

Existe una amplia gama de mecanismos de transmisión para este patógeno, ya sea por la ingesta de ooquistes a través del contacto con objetos previamente expuestos a materia fecal, o por el consumo de alimentos y agua contaminada (9,10). Cada ooquiste contiene cuatro esporozoítos, estos ooquistes son ambientalmente estables, capaces de sobrevivir al tratamiento rutinario de aguas residuales y resistentes a la inactivación con desinfectantes comúnmente utilizados para potabilizar el agua (2).

Una vez ingeridos los ooquistes, en el intestino delgado (íleon) se produce el desenquistamiento que da lugar a la liberación cuatro esporozoítos, los cuales buscarán invadir a los enterocitos. Los esporozoítos se fijan a la superficie luminal de los enterocitos y se diferencian asexualmente en trofozoítos que producen dos tipos diferentes de merontes por merogonia (11). Los merontes tipo I producen ocho merozoítos que invaden las células epiteliales vecinas y se convierten en merontes tipo II o completan otro ciclo de merontes tipo I. Los merontes tipo II producen cuatro merozoítos dando lugar a los gamontes (microgametos o macrogametos) (12). La fertilización entre gamontes produce la formación de un cigoto que se convierte en un ooquiste que es excretado en las heces(13) (Imagen 1).

**Imagen 1. Ciclo de vida de *C. parvum*.** (1) El ooquiste es ingerido por el hospedero a partir de agua o alimentos contaminados. Al ingresar al tracto gastrointestinal, cada ooquiste libera 4 esporozoítos que infectan las células epiteliales y maduran dando lugar a las formas parasitarias de trofozoito, merontes tipo I y II, microgametos, macrogametos y finalmente, un nuevo ooquiste (2), el cual al ser eliminado por las heces del hospedero (3) puede infectar nuevas fuentes hídricas y alimentos, propagando así la infección de *C. parvum*.



Fuente: Autor

En el campo veterinario, la criptosporidiosis induce diarrea acuosa profusa y deshidratación, asociada con altas tasas de morbilidad, incremento en el costo de atención médica veterinaria e importantes pérdidas económicas (14–16), con lo cual se afecta en gran medida el desarrollo del sector agropecuario.

En los pacientes inmunocomprometidos se ha reportado diarrea persistente y una mortalidad 2 a 3 veces mayor en comparación a la población general (17). Debido a la capacidad para contaminar ambientes por la eliminación de ooquistes a través de las heces y al acúmulo de los mismos en las fuentes hídricas; esto sumado a la resistencia frente a la desinfección estándar con cloro, *Cryptosporidium parvum* es considerado un problema de salud pública (18).

La prevalencia de *Cryptosporidium parvum* entre los niños con diarrea, en países en vías de desarrollo como Brasil, Colombia, Venezuela, Indonesia, Tailandia, Sudáfrica, Ghana y la India, varía entre el 3% y el 37%; por el contrario, en las partes desarrolladas del mundo como Gran Bretaña, Estados Unidos, Canadá, Australia y Dinamarca, representa solo el 1-4% de la diarrea infantil (19).

Entre las diversas infecciones oportunistas, *Cryptosporidium parvum* es uno de los agentes comunes para los individuos infectados por el VIH. La criptosporidiosis sintomática es más común en aque-

llos pacientes con recuento linfocitos T CD4 <200 células / mm<sup>3</sup> (20–22). Su prevalencia en estos pacientes en América del Norte varía entre el 3,5% y 11,9%, mientras que en América del Sur es del 4% al 22,8% (19).

A pesar de los recientes avances para el manejo de infecciones de interés médico, no existe una terapia efectiva para el control de *Cryptosporidium spp.* en población vulnerable (23), por lo cual, esta infección puede ocasionar complicaciones médicas dadas por la deshidratación, alteración del estado de conciencia, retraso en el desarrollo global y, en algunos casos, la muerte del paciente (24,25). Teniendo en cuenta la problemática que representa la propagación de *C. parvum* para la salud humana y animal, diferentes candidatos a vacuna han sido estudiados con el fin de encontrar una solución profiláctica contra esta enfermedad. En términos generales, los candidatos a vacuna contra *C. parvum* reportados a la fecha se dividen en cinco categorías: 1. vacunas atenuadas; 2. vacunas recombinantes; 3. vacunas basadas en ADN; 4. antígenos expresados en vectores bacterianos, y 5. vacunas sintéticas. En el presente manuscrito se describen los estudios más representativos de los candidatos a vacuna que han tenido resultados prometedores y de los cuales derivan nuevos ensayos experimentales.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura sobre los candidatos a vacuna contra *C. parvum*. La búsqueda se hizo a partir de fuentes secundarias de información, es decir, artículos y libros relacionados con esta patología, publicados en las bases de datos electrónicas como PubMed central, WEB OF SCIENCE, Embase, REDALYC y LILACS. Con base en los Medical Subject Headings (MeSH), se seleccionaron las palabras clave para la búsqueda en idiomas español e inglés, en combinación con *Cryptosporidium parvum*, Vaccines, Synthetic, Vaccines, DNA, Vaccines, Subunit, Vaccine, CP15 protein.

Fueron seleccionados todos los artículos en el idioma inglés y español, publicados entre 1999 y 2019, se escogieron 82 artículos por título y resumen, de estos se excluyeron 31 que presentaban artículo completo, pero no incluían en forma detallada los resultados de inmunogenicidad y/o protección final. En total, se analizaron 51 artículos que presentaban la información metodológica detallada para el desarrollo de los candidatos a vacuna descritos.

## RESULTADOS

Con base a la búsqueda realizada, se presenta a continuación un análisis detallado del ciclo de vida de *C. parvum* y los grupos de candidatos

a vacuna más representativos contra esta enfermedad (Tabla 1).

### Candidatos a vacunas contra *C. parvum* Vacunas atenuadas

Debido a la dificultad para propagar continuamente *C. parvum in vitro*, los intentos de atenuar el parásito han sido limitados. Un método que se ha utilizado es el tratamiento con irradiación gamma de ooquistes o esporozoítos (26,27).

Para evaluar la respuesta de inmunidad protectora contra la criptosporidiosis, ooquistes de la cepa de *Cryptosporidium parvum* Iowa se expusieron a varios niveles de irradiación gamma (350-500 Gy) y se inocularon en terneros de un día de edad, en los cuales se examinaron diariamente los signos clínicos y paraclínicos de la enfermedad. Las dosis más altas de irradiación (450 o 500 Gy) impidieron el desarrollo de ooquistes, pero las terneras permanecieron susceptibles a la infección por *C. parvum*. Los ooquistes de *Cryptosporidium parvum* expuestos a 400 Gy fueron incapaces de cualquier desarrollo medible, pero conservaron la capacidad de provocar una respuesta protectora contra la exposición a este parásito. Estos hallazgos indican que puede ser posible proteger a los terneros contra la criptosporidiosis mediante inoculación con ooquistes de *C. parvum* expuestos a una irradiación gamma de 400 Gy (28).

**Tabla 1.** Resumen de resultados de los principales candidatos a vacuna contra *C. parvum*.

Candidato a vacuna	Tipo de vacuna	Antígeno	Vía de administración /Dosis	Participantes	Principales resultados	Ref.
Ooquistes de <i>C. parvum</i> Gamma-Irradiated	Vacuna atenuada	Ooquistes de <i>C. parvum</i> irradiados	Oral	8 terneros menores de 30 días de edad	La administración de ooquistes de <i>C. parvum</i> expuestos a irradiación gamma > 450 Gy previene la invasión del parásito.	28
Cp12 / Cp21	Vacuna basada en ADN	Antígeno de esporozoito de <i>C. parvum</i> de 12 y 21 kDa (cp11 y Cp21)	-Intra-muscular -Intra-nasal (100 µg/ 3 dosis)	200 ratones BALB / c de 5-7 semanas de edad	La inmunización intra-nasal de las proteínas Cp12-Cp21 en ratones redujo en 77.5% la generación de nuevos ooquistes de <i>C. parvum</i> .	31
CP15-ADN	Vacuna basada en ADN	Antígeno de esporozoito de <i>C. parvum</i> de 15 kDa	Intra-nasal (50 µg/ 3 dosis)	5 ratones BALB / c hembra de 8 semanas de edad	El ADN plasmídico puede proporcionar alta respuesta humoral (títulos de anticuerpos IgG: 1600) y celular a las infecciones por <i>C. parvum</i> en mamíferos.	33
Cp23	Vacuna basada en ADN	Antígeno de esporozoito de <i>C. parvum</i> de 23 kDa	Subcutánea (100 µg/ 3 dosis)	20 ratones hembra de 6-8 semanas de edad	La vacunación con ADN de Cp23 indujo una reducción del 50-60% en el desprendimiento de oocistos, lo que indica una protección parcial contra la infección por <i>C. parvum</i> .	35
Salmonella typhimurium atenuada que codifica los antígenos Cp23 y Cp40	Vacuna que usa vectores de bacterias atenuadas	Antígeno de esporozoito de <i>C. parvum</i> de 23 kDa (cp23) y 40 KDa (Cp40)	100 µg por vía subcutánea/ 2 dosis, seguido por inmunización oral con Salmonella.	16 ratones C57BL / 6 de 6-8 semanas de edad	La inoculación oral con <i>S. Typhimurium</i> SL3261 recombinante puede inducir alta respuesta de anticuerpos específicos al antígeno Cp23 o Cp40 de <i>C. parvum</i> en ratones. 30% de anticuerpos IgA contra Cp23 detectados en suero y mucosa (heces).	40

Candidato a vacuna	Tipo de vacuna	Antígeno	Vía de administración /Dosis	Participantes	Principales resultados	Ref.
C. parvum p23 recombinante	Vacuna recombinante	Antígeno de esporozoito de <i>C. parvum</i> de 23 kDa (cp23) expresado en <i>E. coli</i>	Subcutánea (120 µg/ 2 dosis)	20 cabras	P23 es un antígeno importante que estimula las respuestas inmunitarias del huésped, principalmente en la producción de anticuerpos específicos bajo infección natural.	48

Fuente: Autor

### Vacunas basadas en ADN

Los métodos basados en ADN implican la administración de un plásmido que codifica un antígeno particular. El plásmido es absorbido por las células huésped y el antígeno se expresa y se expone al sistema inmune. Varios estudios recientes han evaluado las vacunas basadas en ADN para las proteínas de *Cryptosporidium parvum* 2 (P2), *C. parvum* 12 (Cp12), *C. parvum* 15/60 (Cp15 / 60), *C. parvum* 23 (Cp23) y *C. parvum* 21 (Cp21), sin embargo, CP15 ha sido la más estudiada por diferentes autores (29–32).

La primera vacuna de ADN reportada codifica un antígeno de esporozoito de *C. parvum* de 15 kDa (CP15-ADN), clonado en el plásmido pcDNA3se. A partir de esta vacuna, un grupo de ratones BALB/c de ocho semanas de edad fue inmunizado por vía intranasal, con lo cual se produjo una respuesta específica y duradera de IgA anti-CP15 en las secreciones intestinales y de IgG específica en suero, 3 meses y 1 año después de la primera

inoculación de ADN. Los ratones inmunizados con ADN de CP15 también desarrollaron una respuesta proliferativa de linfocitos T específicos de antígeno, tanto en el bazo como en los ganglios linfáticos mesentéricos. Estos resultados indican que el ADN plasmídico puede proporcionar un medio poderoso para provocar respuestas humorales y celulares intestinales a las infecciones por *C. parvum* en mamíferos (33).

En otro ensayo, para estudiar las respuestas inmunitarias humorales y celulares inducidas por la proteína de esporozoito de *C. parvum* CP15 / 60, se inyectó por vía intramuscular el plásmido recombinante que contiene el gen CP15 / 60 en ratones BALB/c. Las respuestas inmunes humorales y celulares se detectaron en diferentes momentos después de la inmunización. Los resultados experimentales han demostrado que el plásmido recombinante puede inducir respuestas inmunitarias específicas y, por lo tanto, proteger a los ratones del reto con los ooquistes, lo que sugiere que el plásmido recombinante podría ser

un candidato potencial de la vacuna de ADN (34). Por otra parte, la administración de una vacuna de ADN que codifica *C. parvum* Cp15 y Cp23 dio como resultado la inducción de respuestas inmunitarias Th1, así como una mayor resistencia a la infección (29). La eficacia de las vacunas de ADN también se ha demostrado mediante la generación de respuestas inmunitarias específicas de Cp23: los ratones inmunizados con ADN de Cp23 desarrollaron protección parcial contra la infección por *C. parvum*, como lo demuestra la reducción > 60% en la eliminación de ooquistes después del reto (35).

Más recientemente, un estudio evaluó a la proteína ácida ribosomal P2 (CpP2) de *C. parvum* como potencial candidato a vacuna, a partir de la inmunización subcutánea en el oído de ratones con el ADN que codifica para esta proteína, clonado en el vector pUMVC4b. Se concluyó que el antígeno CpP2 es capaz de proporcionar un medio eficaz para provocar respuestas humorales y celulares y tiene el potencial de generar inmunidad protectora contra la infección por *C. parvum*, pero puede requerir el uso de vectores o adyuvantes alternativos para producir una respuesta más potente y equilibrada (36–38).

### Uso de vectores de bacterias atenuadas

Los vectores bacterianos son muy prometedores para la administración del antígeno de una

vacuna, ya que pueden provocar respuestas inmunitarias protectoras contra patógenos bacterianos, virales y protozoarios en ratones y humanos (39).

La cepa SL3261 de la vacuna de *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* atenuada se utilizó, por primera vez, como un sistema de administración de antígenos para la inmunización oral de ratones contra dos antígenos de *C. parvum*, Cp23 y Cp40, subclonados en el sistema vectorial pTECH1. Los ratones se inocularon por vía oral con una dosis única de SL3261 / pTECH-Cp23 o Cp40, respectivamente; de esta forma, se demostró la estabilidad del plásmido tanto *in vitro* como *in vivo*. Se detectaron anticuerpos específicos de inmunoglobulina G (IgG) en suero contra el antígeno Cp23 o Cp40 35 días después de la inmunización, además, se detectaron anticuerpos IgA en suero y IgA en la mucosa (heces) en el 30% de los ratones inmunizados con Cp23. Se demostró que una sola inoculación oral con *S. typhimurium* SL3261 recombinante puede inducir respuestas de anticuerpos específicos contra el antígeno Cp23 o Cp40 de *C. parvum* en ratones, lo que sugiere que la *Salmonella* recombinante es un sistema de administración factible para una vacuna contra la infección por *C. parvum* (40).

En otro estudio, se administraron 2 antígenos en ratones, Cp15 y profilina de *Cryptosporidium*, en un régimen heterólogo de refuerzo primario

como fusiones con citolisina A (ClyA) en un vector de vacuna viva de *Salmonella*; a partir de allí, se encontró que estos antígenos fueron potentes en la inducción de respuestas inmunes humorales y celulares (41).

Otro sistema de vectores utilizado para la entrega del antígeno *Cryptosporidium* spp. es *Toxoplasma gondii* (42). La inmunización de ratones con *T. gondii* que expresa el antígeno *C. parvum* P23 dio como resultado altos niveles de IgG en suero, predominantemente IgG1, que es característica de una respuesta inmune TH2 (43,44). En otro estudio, *Lactobacillus casei* se utilizó para administrar *C. parvum* P23 a ratones y generó niveles aumentados de interferón gamma (IFN $\gamma$ ), interleucina 6 (IL-6), inmunoglobulina G (IgG) en suero e inmunoglobulina A (IgA) fecal (45,46).

### Vacunas recombinantes

En un estudio reciente se realizó la clonación y expresión del gen gp40 / 15 de *C. parvum* para proporcionar proteínas recombinantes expresadas en *Escherichia coli*. La secuencia del gen gp40 / 15 se extrajo del GenBank y se clonó en el Plásmido PET28a +. Como resultado, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) de colonia y los métodos de digestión enzimática mostraron un fragmento de 921 pb. Se realizaron titulaciones de los anticuerpos en suero, obtenidos de ratones inmunizados con esta proteína recombinante, los cuales

fueron significativamente más altos ( $P < 0,0001$ ) que los del grupo control, además, la titulación de anticuerpos en el grupo de estudio con cuatro inyecciones fue significativamente mayor que la de las tres inyecciones ( $P < 0.05$ ). Por lo anterior, se considera el potencial uso de esta proteína en el desarrollo de vacunas recombinantes y kits de diagnóstico contra *C. parvum* (47).

En otro ensayo, se aislaron ooquistes de *Cryptosporidium* de terneros infectados naturalmente; para este caso, los ooquistes se purificaron y caracterizaron como *C. parvum* por PCR anidada; adicionalmente, para obtener la proteína P23 recombinante, se aisló el ARNm de las muestras obtenidas y sintetizó el ADNc. Como resultado, la secuenciación del producto de PCR presentó 100% de identidad con las secuencias P23 conocidas en GenBank; por otra parte, el ADNc de doble cadena P23 se clonó luego en el vector de expresión pGEX-5X-2 y se preparó la proteína recombinante P23. El análisis de transferencia mostró que P23 podría ser reconocido por el suero positivo de *C. parvum*; además, el suero de cabra inmunizada con la proteína P23 recombinante también reconoció una banda de proteína con aproximadamente 23 kDa en lisados preparados a partir de los ooquistes.

Dado que P23 es una glucoproteína de superficie inmunodominante expresada en la fase temprana de la infección, y los epítomos inmunogénicos

se encuentran en su cadena residual de secuencia de aminoácidos, la proteína recombinante P23 podría recomendarse como un candidato favorable para la vacunación contra la infección por *C. parvum* (48).

Por otra parte, los resultados de un análisis genómico comparativo indicaron que los genes que codifican dos proteasas similares a la insulina de *C. parvum* (INS19 e INS20), *cgd6\_5510* y *cgd6\_5520*, se pierden en muchas especies de *Cryptosporidium*. Estos genes fueron expresados de forma recombinante en *Escherichia coli* para la preparación de antisuero. Una proteína de ~ 180 kDa de INS20-19 fue específicamente reconocida por el antisuero policlonal anti-INS19 en lisado de esporozoítos; asimismo, se observó que INS20-19 es probablemente una proteína con alta expresión en la región apical de los esporozoítos y la neutralización de la proteína condujo a una reducción parcial de la carga de parásitos en cultivos de células HCT-8 y MDBK a las 24 h. Tomados en conjunto, estos hallazgos respaldan la participación de INS20-19 en la invasión o el proceso de desarrollo temprano de *C. parvum* (49).

### Vacunas sintéticas

Para evaluar la respuesta inmune humoral inducida contra péptidos derivados de *Cryptosporidium parvum* CP15 (antígeno de superficie de esporozoito de 15 kDa) y proteínas CSL (antígeno

de tipo circumsporozoito), un estudio tuvo como objetivo realizar pruebas preliminares en ratones albinos suizos (ICR) inmunizados con péptidos de estas proteínas. Los péptidos se identificaron y caracterizaron utilizando herramientas bioinformáticas y se sintetizaron químicamente, además, se determinó la respuesta de anticuerpos y se midió el efecto neutralizante de los anticuerpos en cultivo celular; sin embargo, a pesar de que todos los péptidos estudiados fueron capaces de estimular la producción de anticuerpos, se detectaron anticuerpos neutralizantes derivados de CP15. Por lo tanto, se recomiendan estudios adicionales destinados a evaluar aún más el potencial de los péptidos como candidatos a vacunas (50).

## CONCLUSIONES

Dado que las opciones de tratamiento farmacológico son limitadas para la criptosporidiosis, y pueden no ser tan efectivas para individuos inmunodeficientes, la investigación en vacunas continúa siendo el pilar científico para prevenir esta devastadora enfermedad.

Comprender en detalle las interacciones huésped-parásito y los elementos esenciales de la inmunidad de *Cryptosporidium spp.* puede conducir al desarrollo de inmunoterapias o vacunas efectivas. El aumento continuo en los datos de la secuencia del genoma de *C. parvum* podría facilitar la identificación y caracterización de posibles antígenos vacunales.

Una vacuna ideal contra *Cryptosporidium* debería proporcionar una respuesta inmunitaria rápida y duradera en todas las personas vacunadas, ser ampliamente protectora contra las especies y subtipos más comunes del organismo, prevenir la transmisión de enfermedades y ser fácilmente accesible, estable y económica.

Sin embargo, antes de que se pueda lograr el desarrollo de una vacuna hay que superar diferentes obstáculos científicos, logísticos y económicos asociados. Se requiere la selección de epítopes altamente inmunogénicos y de regiones conservadas del parásito que estén implicadas en los procesos de invasión a enterocitos. Así mismo, se requiere un mayor número de estudios *in vitro* e *in vivo* con distintos modelos animales (bovinos y ratones) que permitan obtener resultados fehacientes de seguridad y eficacia para el inicio de ensayos clínicos en humanos.

Por otra parte, sería interesante el análisis de una vacuna multiepítope, pues, aunque la mayoría de los estudios de vacunas se han centrado únicamente en antígenos del estadio esporozoíto de *C. parvum*, es probable que existan otros candidatos prometedores expresados en el estadio merozoíto que, al trabajarse en conjunto, sean capaces de bloquear el ciclo de vida del parásito en cualquiera de sus etapas.

Para identificar nuevos objetivos potenciales de vacuna, los investigadores deberían centrarse también en las formas de detectar proteínas necesarias para la infección y que puedan inducir respuestas inmunitarias protectoras mediadas por células. Es importante tener en cuenta que muchas de las proteínas implicadas en la unión e invasión de *C. parvum* sufren una modificación postraduccional extensa, particularmente la glicosilación. Estas modificaciones se pueden requerir para la función y el potencial inmunogénico de la proteína y, por lo tanto, es importante tenerlas en cuenta al diseñar un cribado de antígenos de *Cryptosporidium*.

Además, la selección de antígenos, en función de su capacidad para provocar una óptima respuesta inmune celular, debería ser un factor clave en la identificación de candidatos a vacunas. También, es probable que se necesite una vacuna que incorpore múltiples antígenos para asegurar una protección óptima.

Muchos avances nuevos en las técnicas de vacunación, como el uso de vacunas de ADN, vacunas sintéticas (basadas en mínimas subunidades) nuevos vectores que estimulan la inmunidad de la mucosa y el uso de oligonucleótidos como adyuvantes, también pueden facilitar el desarrollo de vacunas contra esta enfermedad.

Se espera que la incorporación de nuevas técnicas para la selección de antígenos promisorios y la ejecución de una gran cantidad de ensayos *in vivo*, favorezcan el desarrollo de una vacuna totalmente efectiva contra *C. parvum*. Aunque el camino para lograr este objetivo será largo y difícil, se convierte en la mejor alternativa para controlar una de las enfermedades de interés en salud pública con mayor impacto en la población inmunocomprometida.

### LIMITACIONES

No hubo limitaciones.

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### FINANCIACIÓN

Los autores declaran financiación de la Universidad de Boyacá de los medios necesarios para llevar a cabo este artículo de revisión.

### REFERENCIAS

1. Striepen B. Parasitic infections: Time to tackle cryptosporidiosis. *Nature*. 2013;503(7475):189–91. <https://doi.org/10.1038/503189a>
2. Korpe PS, Valencia C, Haque R, Mahfuz M, McGrath M, Houpt E, et al. Epidemiology and Risk Factors for Cryptosporidiosis in Children From 8 Low-income Sites: Results From the MAL-ED Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67:1660–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy355>
3. Tomazic ML, Maidana J, Dominguez M, Uriarte EL, Galarza R, Garro C, et al. Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates from calves in Argentina. *Vet Parasitol*. 2013;198(3–4):382–6. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.09.022>
4. Chalmers RM, Davies AP, Tyler K. *Cryptosporidium*. *Microbiology*. 2019;165(5):500–2. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000764>
5. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):387–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02873.x>
6. Hossain MJ, Saha D, Antonio M, Nasrin D, Blackwelder WC, Ikumapayi UN, et al. *Cryptosporidium* infection in rural gambian children: Epidemiology and risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(7):e0007607. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007607>

7. Leitch GJ, He Q. Cryptosporidiosis-an overview. *J Biomed Res.* 2012;25(1):1–16. [https://doi.org/10.1016/S1674-8301\(11\)60001-8](https://doi.org/10.1016/S1674-8301(11)60001-8)
8. Dumaine JE, Tandel J, Striepen B. *Cryptosporidium parvum*. *Trends in Parasitology.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.11.003>
9. Baldursson S, Karanis P. Waterborne transmission of protozoan parasites: review of worldwide outbreaks - an update 2004-2010. *Water Res.* 2011;45(20):6603–14. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.10.013>
10. Gallas-Lindemann C, Sotiriadou I, Plutzer J, Noack MJ, Mahmoudi MR, Karanis P. *Giardia* and *Cryptosporidium* spp. dissemination during wastewater treatment and comparative detection via immunofluorescence assay (IFA), nested polymerase chain reaction (nested PCR) and loop mediated isothermal amplification (LAMP). *Acta Trop.* 2016;158:43–51. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.02.005>
11. Lippuner C, Ramakrishnan C, Basso WU, Schmid MW, Okoniewski M, Smith NC, et al. RNA-Seq analysis during the life cycle of *Cryptosporidium parvum* reveals significant differential gene expression between proliferating stages in the intestine and infectious sporozoites. *Int J Parasitol.* 2018;48(6):413–22. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.10.007>
12. Carey CM, Lee H, Trevors JT. Biology, persistence and detection of *Cryptosporidium parvum* and *Cryptosporidium hominis* oocyst. *Water Res.* 2004;38(4):818–62. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2003.10.012>
13. Borowski H, Thompson RCA, Armstrong T, Clode PL. Morphological characterization of *Cryptosporidium parvum* life-cycle stages in an in vitro model system. *Parasitology.* 2010;137(1):13–26. <https://doi.org/10.1017/S0031182009990837>
14. Pulido-Medellín MO, Andrade-Becerra RJ, Rodríguez-Vivas RI, Garcia-Corredor DJ. Prevalencia y posibles factores de riesgo en la excreción de ooquistes de *Cryptosporidium* spp en bovinos de Boyacá, Colombia. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias.* 2015;5(3):357–64
15. Eze UU, Ezeh IO, Nzeakor TA, Attama SC, Ezenduka EV, Onah DN. Prevalence and risk factors associated with *Cryptosporidium* spp. infection in local breed of dogs in Enugu State, Nigeria. *Vet World.* 2019;12(5):729–34. <https://dx.doi.org/10.14202/vetworld.2019.729-734>

16. Hastutiek P, Yuniarti WM, Djaeri M, Lastuti NDR, Suprihati E, Suwanti LT. Prevalence and diversity of gastrointestinal protozoa in Madura cattle at Bangkalan Regency, East Java, Indonesia. *Vet World*. 2019;12(2):198–204. <https://dx.doi.org/10.14202/vetworld.2019.198-204>
17. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013;382(9888):209–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60844-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2)
18. Rossle NF, Latif B. Cryptosporidiosis as threatening health problem: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2013;3(11):916–24. [https://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60179-3](https://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60179-3)
19. Vanathy K, Parija SC, Mandal J, Hamide A, Krishnamurthy S. Cryptosporidiosis: A mini review. *Trop Parasitol*. 2017;7(2):72–80. [https://doi.org/10.4103/tp.TP\\_25\\_17](https://doi.org/10.4103/tp.TP_25_17)
20. Attili SVS, Gulati AK, Singh VP, Varma DV, Rai M, Sundar S. Diarrhea, CD4 counts and enteric infections in a hospital - based cohort of HIV-infected patients around Varanasi, India. *BMC Infect Dis*. 2006;6(39):1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-39>
21. Dwivedi KK, Prasad G, Saini S, Mahajan S, Lal S, Baveja UK. Enteric opportunistic parasites among HIV infected individuals: associated risk factors and immune status. *Jpn J Infect Dis*. 2007;60(2–3):76–81
22. Muthusamy D, Rao SS, Ramani S, Monica B, Banerjee I, Abraham OC, et al. Multilocus genotyping of *Cryptosporidium* sp. isolates from human immunodeficiency virus-infected individuals in South India. *J Clin Microbiol*. 2006;44(2):632–4. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.2.632-634.2006>
23. Chavez MA, White AC. Novel treatment strategies and drugs in development for cryptosporidiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(8):655–61. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1500457>
24. Tzipori S, Widmer G. A hundred-year retrospective on cryptosporidiosis. *Trends Parasitol*. 2008;24(4):184–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2008.01.002>
25. Darlan DM, Rozi MF, Andriyani Y, Yulfi H, Saragih RH, Nerdy N. *Cryptosporidium* Sp. Findings and Its Symptomatology among Immunocompromised Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(10):1567–71. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.329>

26. Ehigiator HN, Mcnair N, Mead JR. IL-12 Knockout C57BL/6 Mice are Protected from Re-infection with *Cryptosporidium parvum* after Challenge. *J Eukaryot Microbiol.* 2003;50(s1):539–41. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2003.tb00622.x>
27. Yu JR, Park WY. The effect of gamma-irradiation on the viability of *Cryptosporidium parvum*. *J Parasitol.* 2003;89(3):639–42. [https://doi.org/10.1645/0022-3395\(2003\)089\[0639:TEOIoT\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1645/0022-3395(2003)089[0639:TEOIoT]2.0.CO;2)
28. Jenkins M, Higgins J, Kniel K, Trout J, Fayer R. Protection of calves against cryptosporidiosis by oral inoculation with gamma-irradiated *Cryptosporidium parvum* oocysts. *J Parasitol.* 2004;90(5):1178–80. <https://doi.org/10.1645/GE-3333RN>
29. Wang C, Luo J, Amer S, Guo Y, Hu Y, Lu Y, et al. Multivalent DNA vaccine induces protective immune responses and enhanced resistance against *Cryptosporidium parvum* infection. *Vaccine.* 2010;29(2):323–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.034>
30. Zheng J, Ren W, Pan Q, Wang Q, elhag IAE, Li J, et al. A recombinant DNA vaccine encoding *C. andersoni* oocyst wall protein induces immunity against experimental *C. parvum* infection. *Vet Parasitol.* 2011;179(1–3):7–13. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.02.016>
31. Yu Q, Li J, Zhang X, Gong P, Zhang G, Li S, et al. Induction of immune responses in mice by a DNA vaccine encoding *Cryptosporidium parvum* Cp12 and Cp21 and its effect against homologous oocyst challenge. *Vet Parasitol.* 2010;172(1–2):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.04.036>
32. Liu K, Zai D, Zhang D, Wei Q, Han G, Gao H, et al. Divalent Cp15-23 vaccine enhances immune responses and protection against *Cryptosporidium parvum* infection. *Parasite Immunology.* 2010;32(5):335–44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01191.x>
33. Sagodira S, lochmann S, Mevelec MN, Dimier-Poisson I, Bout D. Nasal immunization of mice with *Cryptosporidium parvum* DNA induces systemic and intestinal immune responses. *Parasite Immunol.* 1999;21(10):507–16. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.1999.00247.x>
34. He H, Zhao B, Liu L, Zhou K, Qin X, Zhang Q, et al. The Humoral and Cellular Immune Responses in Mice Induced by DNA Vaccine Expressing the Sporozoite Surface Protein of *Cryptosporidium parvum*. *DNA Cell Biol.* 2004;23(5):335–9. <https://doi.org/10.1089/104454904323090967>
35. Ehigiator HN, Romagnoli P, Priest JW, Secor WE, Mead JR. Induction of murine immune

- responses by DNA encoding a 23-kDa antigen of *Cryptosporidium parvum*. *Parasitol Res.* 2007;101(4):943–50. <https://doi.org/10.1007/s00436-007-0565-0>
36. Benítez A, Priest JW, Ehigiator HN, McNair N, Mead JR. Evaluation of DNA encoding acidic ribosomal protein P2 of *Cryptosporidium parvum* as a potential vaccine candidate for cryptosporidiosis. *Vaccine.* 2011;29(49):9239–45. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.094>
  37. Khan KH. DNA vaccines: roles against diseases. *GERMS.* 2013;3(1):26–35. <https://dx.doi.org/10.11599/germs.2013.1034>
  38. Ludington JG, Ward HD. Systemic and Mucosal Immune Responses to *Cryptosporidium*—Vaccine Development. *Curr Trop Med Rep.* 2015;2(3):171–80. <https://dx.doi.org/10.1007/s40475-015-0054-y>
  39. Carleton HA. Pathogenic bacteria as vaccine vectors: teaching old bugs new tricks. *Yale J Biol Med.* 2010;83(4):217–22.
  40. Benítez AJ, McNair N, Mead JR. Oral immunization with attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium encoding *Cryptosporidium parvum* Cp23 and Cp40 antigens induces a specific immune response in mice. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(9):1272–8. <https://doi.org/10.1128/CVI.00089-09>
  41. Manque PA, Tenjo F, Woehlbier U, Lara AM, Serrano MG, Xu P, et al. Identification and Immunological Characterization of Three Potential Vaccinogens against *Cryptosporidium* Species. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(11):1796–802. <https://doi.org/10.1128/CVI.05197-11>
  42. Shirafuji H, Xuan X, Kimata I, Takashima Y, Fukumoto S, Otsuka H, et al. Expression of P23 of *Cryptosporidium parvum* in *Toxoplasma gondii* and Evaluation of its Protective Effects. *Journal of Parasitology.* 2005;91(2):476–9. <https://doi.org/10.1645/GE-364R1>
  43. Stevens TL, Bossie A, Sanders VM, Fernandez-Botran R, Coffman RL, Mosmann TR, et al. Regulation of antibody isotype secretion by subsets of antigen-specific helper T cells. *Nature.* 1988;334(6179):255–8. <https://doi.org/10.1038/334255a0>
  44. Lemieux M, Sonzogni-Desautels K, Ndao M. Lessons Learned from Protective Immune Responses to Optimize Vaccines against *Cryptosporidiosis*. *Pathogens.* 2017;7(1):2. <https://dx.doi.org/10.3390/pathogens7010002>

45. Geriletu, Xu R, Jia H, Terkawi MA, Xuan X, Zhang H. Immunogenicity of Orally Administrated Recombinant *Lactobacillus casei* Zhang Expressing *Cryptosporidium parvum* Surface Adhesion Protein P23 in Mice. *Curr Microbiol.* 2011;62(5):1573–80. <https://doi.org/10.1007/s00284-011-9894-4>
46. Kwok LY, Wang L, Zhang J, Guo Z, Zhang H. A pilot study on the effect of *Lactobacillus casei* Zhang on intestinal microbiota parameters in Chinese subjects of different age. *Benef Microbes.* 2014;5(3):295–304. <https://doi.org/10.3920/BM2013.0047>
47. Sobati H, Jasor-Gharebagh H, Honari H. Expression and Purification of gp40/15 Antigen of *Cryptosporidium parvum* Parasite in *Escherichia coli*: an Innovative Approach in Vaccine Production. *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2017;19(4). <http://dx.doi.org/10.5812/ircmj.43040>
48. Ebrahimzadeh E, Shayan P, Mokhber Dezfouli M, Rahbari S. Recombinant *Cryptosporidium parvum* p23 as Candidate Vaccine for Cryptosporidiosis. *Iranian Journal of Parasitology.* 2009;4:1–7.
49. Zhang S, Wang Y, Wu H, Li N, Jiang J, Guo Y, et al. Characterization of a Species-Specific Insulinase-Like Protease in *Cryptosporidium parvum*. *Front Microbiol* 2019;10. <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.00354>
50. Avendaño C, Jenkins M, Méndez-Callejas G, Oviedo J, Guzmán F, Patarroyo MA, et al. *Cryptosporidium* spp. CP15 and CSL protein-derived synthetic peptides' immunogenicity and in vitro seroneutralisation capability. *Vaccine.* 2018;36(45):6703–10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.044>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

# Avances en el desarrollo de una vacuna contra la malaria por *Plasmodium falciparum*: una revisión de literatura

Alida M Gómez-Rodríguez<sup>1</sup>; Jessica S Molina-Franky<sup>1</sup>; David R Salamanca-Jiménez<sup>1</sup>;  
César M Reyes- Santofimio<sup>2</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La malaria por *Plasmodium falciparum* es una enfermedad causante de altas tasas de morbilidad a nivel mundial. Diferentes candidatos a vacuna se han evaluado experimentalmente en humanos; sin embargo, no se dispone de ninguna vacuna que reduzca o elimine esta devastadora enfermedad.

**Objetivo.** Describir en términos de diseño, respuesta inmune, eficacia protectora y perspectivas, los principales candidatos vigentes a vacuna contra la malaria por *Plasmodium falciparum*, dirigidos a las fases pre-eritrocítica y eritrocítica.

**Metodología.** Se realizó una revisión descriptiva de trabajos publicados en bases de datos PubMed, Science Direct, Embase y MedLine. Los criterios de inclusión fueron: trabajos publicados en una ventana de tiempo entre 2000 y 2019, candidatos a vacuna contra *Plasmodium falciparum* en estadios pre y eritrocíticos y vigencia según la Organización Mundial de la Salud. En total, se revisaron 90 artículos originales, encontrando que 63 cumplieron con todos los criterios establecidos, mientras que 27, no cumplieron por lo menos con un criterio.

**Resultados.** Los candidatos a vacunas vigentes incluyen diseños basados en parásitos atenuados, proteínas recombinantes, vectores virales y síntesis química. Las formulaciones contienen un número mínimo de antígenos con secuencias de aminoácidos altamente polimórficas, que inducen un aceptable perfil de inmunogenicidad, aunque una limitada eficacia protectora contra la malaria, debido a que tales regiones polimórficas son inmunodominantes, confiriendo únicamente inmunidad específica de cepa.

**Conclusiones.** El desarrollo de una vacuna efectiva contra la malaria por *Plasmodium falciparum* posiblemente requiera incluir múltiples epítopes funcionalmente relevantes, del estadio pre y eritrocítico, que contengan regiones conservadas entre cepas, para lograr inducir respuestas inmunes duraderas que bloqueen la invasión del parásito a células hepáticas y eritrocitos.

**Palabras clave:** malaria, *Plasmodium falciparum*, vacunas, inmunogenicidad, protección.

<sup>1</sup> Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

**Correspondencia:** Alida Marcela Gómez Rodríguez. Dirección Carrera 2a este N° 64-169. Tunja (Boyacá), Colombia. Teléfono: +(577) 3212353632. Correo electrónico [aligomez@uniboyaca.edu.co](mailto:aligomez@uniboyaca.edu.co)

**Citar este artículo así:**

Gómez-Rodríguez AM, Molina-Franky JS, Salamanca-Jiménez DR; Reyes-Santofimio CM. Avances en el desarrollo de una vacuna contra la malaria por *Plasmodium falciparum*: una revisión de literatura. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(1): 137-160. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.428>

## **Advances in the development of vaccine against malaria by *Plasmodium falciparum*: a literature review**

### **ABSTRACT**

**Introduction.** *Plasmodium falciparum* malaria is a disease that causes high rates of morbidity and mortality worldwide. Different vaccine candidates have been evaluated experimentally in humans; however, there is no vaccine available that reduces or eliminates this devastating disease.

**Objective.** Describe in terms of design, immune response, protective efficacy and perspectives, the main current candidates for *Plasmodium falciparum* malaria vaccine aimed at the pre-erythrocytic and erythrocyte phases.

**Methodology.** A descriptive review of works published in PubMed, Science Direct, Embase and MedLine databases was carried out. The inclusion criteria were: papers published in a time window between 2000 and 2019, candidates for vaccine against *Plasmodium falciparum* in pre and erythrocyte stages and validity according to the World Health Organization. In total, 90 original articles were reviewed, finding that 63 met all the established criteria, while 27 did not meet at least one criterion.

**Results.** Applicants for current vaccines include designs based on attenuated parasites, recombinant proteins, viral vectors and chemical synthesis. The formulations include a minimum number of antigens with highly polymorphic amino acid sequences, which induce an acceptable immunogenicity profile, although a limited protective efficacy against malaria.

**Conclusion.** The development of an effective vaccine against malaria by *Plasmodium falciparum* may require the inclusion of multiple functionally relevant epitopes, from the pre and erythrocyte stage, which do not contain polymorphic regions, in order to induce lasting immune responses that block the invasion of the parasite to hepatic and erythrocyte target cells.

**Keywords:** malaria, *Plasmodium falciparum*, vaccines, immunogenicity, protection.

## Avanços no desenvolvimento de uma vacina contra a Malária por *Plasmodium falciparum*: Uma revisão da literatura.

### RESUMO

**Introdução.** A malária por *Plasmodium falciparum* é uma doença que causa altas taxas de morbimortalidade em todo o mundo. Diferentes candidatos à vacina foram avaliados experimentalmente em humanos; no entanto, nenhuma vacina está disponível para reduzir ou eliminar esta doença devastadora.

**Objetivo.** Descrever em termos de projeção, resposta imune, eficácia protetora e perspectivas, os principais candidatos atuais à vacina contra a malária por *Plasmodium falciparum*, visando às fases pré-eritrocítica e eritrocítica.

**Metodologia.** Foi realizada uma revisão descritiva dos trabalhos publicados nas bases de dados PubMed, Science Direct, Embase e MedLine. Os critérios de inclusão foram: trabalhos publicados em uma janela temporal entre 2000 e 2019, candidatos à vacina contra *Plasmodium falciparum* nos estágios pré e eritrocitários e validade de acordo com a Organização Mundial da Saúde. No total, foram revisados 90 artigos originais, constatando que 63 atendiam a todos os critérios estabelecidos, enquanto 27 não atendiam pelo menos um critério.

**Resultados.** Os candidatos atuais à vacina incluem projeções baseadas em parasitas atenuados, proteínas recombinantes, vetores virais e síntese química. As formulações contêm um número mínimo de antígenos com sequências de aminoácidos altamente polimórficas, que induzem um perfil de imunogenicidade aceitável, embora com eficácia protetora limitada contra a malária, uma vez que essas regiões polimórficas são imunodominantes, conferindo apenas imunidade específica à cepa.

**Conclusão.** O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a malária por *Plasmodium falciparum* pode exigir a inclusão de vários epítomos funcionalmente relevantes, do estágio pré e eritrocítico, contendo regiões conservadas entre as cepas, a fim de induzir respostas imunes duradouras que permitam bloquear a invasão do parasita nas células hepáticas e eritrócitos.

**Palavras-chave:** malária, *Plasmodium falciparum*, vacinas, imunogenicidade, proteção.

## INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad de gran impacto en la salud pública en todo el mundo (1). De las cinco especies de parásitos que causan esta enfermedad en el ser humano, *Plasmodium falciparum* es la especie responsable de la mayor tasa de morbimortalidad a nivel mundial, con 200 millones de casos y aproximadamente 400.000 muertes anuales (2). A pesar de muchos esfuerzos en el diagnóstico temprano, el tratamiento oportuno y los intentos de producir vacunas antimaláricas, aún no se ha logrado una estrategia completamente efectiva para controlar esta enfermedad (3-4).

El ciclo de vida de *Plasmodium* spp. es complejo, ya que presenta múltiples estadíos y dos huéspedes: un invertebrado (mosquito), donde se reproduce sexualmente y un vertebrado (humano), en el que se reproduce asexualmente, en cada uno el parásito utiliza múltiples antígenos que pueden ser inmunógenos (5). La infección inicia cuando el mosquito *Anopheles* hembra, inocula entre 20 a 200 esporozoítos (Spz) en la piel del huésped humano, los cuales viajan a través del torrente sanguíneo hasta localizar y ubicarse en las células hepáticas (estadío pre-eritrocítico) (6-7). En el hígado, los Spz se reproducen en una nueva forma parasitaria denominada merozoíto (Mrz) que tienen la capacidad de invadir a los glóbulos rojos (estadío eritrocítico) (8-10); en esta fase,

el parásito se multiplica liberando entre 32 a 50 Mrz que pueden invadir otros glóbulos rojos cada 48 a 72 horas por cada ciclo (11-12). Algunos de estos Mrz se convierten en gametocitos que son ingeridos por otro mosquito durante una nueva picadura para comenzar su ciclo sexual y producir nuevos Spz (9-13).

La mayoría de los síntomas son causados por la invasión, reproducción y liberación de Mrz en el torrente sanguíneo, lo que ocasiona múltiples problemas hematológicos que incluyen anemia severa, hemólisis y hemaglutinación como resultado de la destrucción de eritrocitos y por las grandes cantidades de hemoglobina liberada en la circulación, luego de la ruptura de glóbulos rojos (3). Estas afectaciones pueden provocar vasculitis, daño renal y cerebral, ocasionando en algunos casos la muerte de los pacientes (3,4).

En varias regiones del mundo, los mosquitos *Anopheles*, han desarrollado resistencia contra los insecticidas (14) y, así mismo, se ha identificado que los parásitos generan resistencia a algunos tratamientos antimaláricos, de manera que cada vez se hace más necesario el desarrollo de una vacuna que definitivamente logre erradicar esta enfermedad (14-15).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció como objetivo estratégico para el desarrollo de vacunas contra la malaria un 75 % o más

de eficacia contra la malaria clínica, con una protección superior a 2 años para su uso en áreas endémicas en 2030 (1). La mayoría de los estudios clínicos de candidatos a vacuna contra *P. falciparum* han sido direccionados al estadio asexual del parásito, con formulaciones dirigidas a bloquear la infección inicial en la fase hepática o estadio pre-eritrocítico, para prevenir la enfermedad clínica y la transmisión de la malaria, así como estudios enfocados a bloquear la multiplicación del parásito en los glóbulos rojos en la fase eritrocítica que apuntan a evitar la replicación, reducción de la parasitemia y el desarrollo de enfermedad clínica (10,16,17).

Así, esta revisión describe los resultados obtenidos de los diferentes candidatos a vacuna contra los estadios pre-eritrocítico y eritrocítico de *P. falciparum*, que están en curso a la fecha, de acuerdo a la OMS (18), con el propósito de analizar su diseño, inducción de respuesta inmune, eficacia protectora y perspectivas futuras.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión descriptiva sobre candidatos a vacuna dirigidos contra el estadio pre-eritrocítico y eritrocítico de *P. falciparum*, publicados en revistas indexadas en las bases de datos PubMed, Science Direct, Embase y MedLine. Se tuvieron en cuenta criterios de inclusión como la vigencia de los estudios de candidatos a vacuna contra la fase

asexual del ciclo de vida de *P. falciparum* según la OMS (18), asimismo, se seleccionaron todos los artículos disponibles publicados en la ventana de tiempo establecida entre los años 2000 y 2019 escritos en idioma inglés. Se utilizaron los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH) para la selección de las palabras clave: malaria, *Plasmodium falciparum*, vacunas, inmunogenicidad, protección.

A partir de 90 artículos originales, se seleccionaron 82 correspondientes únicamente a los principales estudios clínicos actuales de candidatos a vacuna, sin incluir ensayos pre-clínicos, de estos, se excluyeron 19 por no presentar información suficiente sobre el diseño, inmunogenicidad y/o protección final. En total, se analizaron 63 referencias que cumplieron con todos los criterios de inclusión establecidos. Se elaboró una matriz bibliográfica en Excel, con los artículos seleccionados, organizados por título, base de datos, autor, tipo de documento, palabras clave, resumen del artículo, fecha de publicación, principales resultados y cita en norma Vancouver o APA. A partir de esta matriz, se generó una tabla con el diseño, formulación y principales resultados obtenidos de los candidatos a vacuna de estudio.

## RESULTADOS

### Candidatos a vacuna contra el estadio pre-eritrocítico de *P. falciparum*

## Vacuna recombinante RTS, S

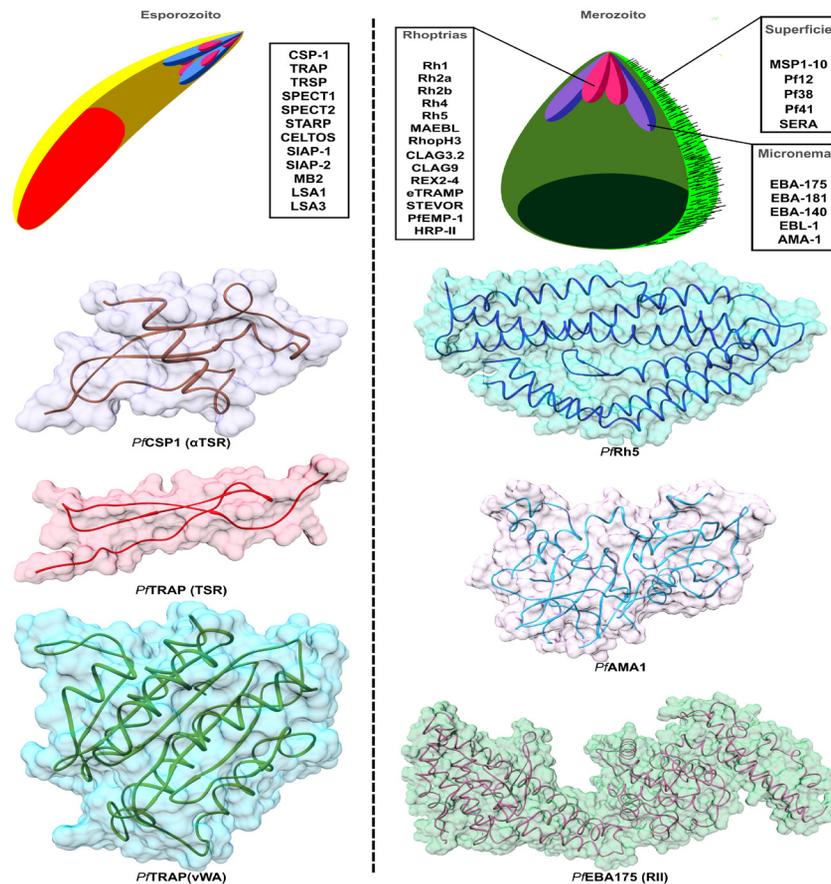
La vacuna RTS, S consta de un gran segmento (aminoácidos 207 a 395) de la proteína CSP de la cepa *P. falciparum* NF54 en la que se han identificado muchos epítomos variables (6,19). El diseño de la vacuna incluye un tetrapéptido de la región de repetición en tándem NANP CSP (Figura 1), (R) y la región C-terminal que contiene epítomos de células T (T) (exclusivo para la cepa NF54), los cuales se fusionan con el antígeno de superficie (S) de hepatitis B (HBsAg) y un antígeno adicional (S) en relación 1:4 (RTS,S) expresado en *Saccharomyces cerevisiae* células de levadura (20). El candidato a vacuna ha sido formulado en suspensión líquida de liposomas con dos inmunoestimulantes, para mejorar la presentación antigénica AS01 y AS02 (21).

Los estudios de fase I, arrojaron resultados favorables con respecto a la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna (Tabla 1) (20, 22). Los estudios fase II realizados en población infantil africana revelaron que la vacuna fue tolerable y segura, además, se mostró una alta respuesta inmune frente a los antígenos de CSP y hepatitis B. Adicionalmente, se informó que el candidato vacunal podía disminuir entre un 30%-50% el riesgo de nuevas infecciones y episodios clínicos de malaria generadas por *P. falciparum* (28,29). Los ensayos clínicos fase III, empezaron el año 2009 en diferentes países africanos (30,31). La protección disminuyó de un 57 % a un 37 % después de 48

meses de seguimiento, a pesar de obtener significativas respuestas de anticuerpos después de la tercera dosis (Tabla 1) (31,32). Además, se presentó una gran variabilidad en la eficacia de la vacuna entre los sitios de estudio entre el 40 y el 77 % en la población infantil (31). Estos resultados pueden atribuirse a la intensidad de la transmisión, la elección del adyuvante y la edad de la población que recibe la vacuna (31, 32).

En la actualidad, RTS,S es considerada la vacuna más estudiada y avanzada del mundo, desde un punto de vista clínico (2), demostrando en estudios clínicos Fase I y Fase II que puede proteger niños pequeños y a bebés que viven en zonas de alta transmisión de malaria por *Plasmodium falciparum* (10,17); sin embargo, actualmente se adelantan estudios con nuevas formulaciones con probabilidades de favorecer la memoria inmunológica del antígeno vacunal para robustecer su seguridad y generar una verdadera eficacia protectora en el tiempo.

**Figura 1.** Estructura en cintas de antígenos utilizados para el desarrollo de vacunas contra la malaria por *Plasmodium falciparum*. Estadio pre-eritrocítico (izquierda): Proteína de Circumsporozoito-dominio trombospondina (*PfCSP-TSR*)-vacuna RTS,S (PDB: 3VDK) (22), Proteína Adhesiva Relacionada con Trombospondina–dominio vonWillebrand (*PfTRAP-vWA*) y dominio trombospondina (*PfTRAP-TSR*)–vacuna Chad63/MVA-TRAP (PDB 2BBX) (23). Estadio eritrocítico: Proteína homóloga de unión a reticulocitos (*PfRH5*)- vacuna Chad63/MVA-RH5 (PDB 4WAT) (24), Antígeno de Membrana Apical (*PfAMA1*)-vacuna AMA1 DiCo (PDB 4R19) (25) y Proteína de Unión a Eritrocitos (*PfEBA175*)-vacuna EBA 175-R11 NG (PDB 1ZRO) (26).



**Tabla 1.** Diseño, formulación y principales resultados de los candidatos a vacuna contra la fase pre-eritrocítica y eritrocítica de *Plasmodium falciparum*

Diseño y formulación del candidato a vacuna	Fase de ensayo clínico	Principales resultados	Ref
<b>RTS,S</b> Estadio pre-eritrocítico Vacuna recombinante Adyuvante AS01	Fase I: 2002 - 2003 Fase II :2004-2008 Fase III: 2009 -2015	Vacuna más estudiada y avanzada hasta el momento. Los resultados de los últimos ensayos fase III muestran una protección a 37% después de 48 meses de seguimiento. Actualmente se avanza en estudios Fase IV.	2, 6, 17,19-33
<b>PfSPZ</b> Estadio pre-eritrocítico Vacuna con Spz completos atenuados	Fase I: 2013-2019	Respuesta inmune humoral y celular. La vacuna muestra un rango de eficacia que depende de la exposición previa a la malaria y varía de 35 a 100%.	33-39
<b>Chad63 MVA/ ME-TRAP</b> Estadio pre-eritrocítico Vacuna con vector viral	Fase I: 2011-2013 Fase II:2017-2018	Vacuna inmunogénica, capaz de inducir respuestas moderadas de células T (mediana 326 SFU / 106 PBMC (IC 95%). Presenta una baja eficacia (13-25%) contra la malaria clínica durante el período de seguimiento.	5-7, 40-45
<b>MSP3-SLP</b> Estadio eritrocítico Vacuna químicamente sintetizada Adyuvante Montanide ISA 720 / Alhydrogel	Fase I: 2003-2008	La vacuna produjo niveles detectables de anticuerpos IgG1 e IgG3 que disminuyen drásticamente en el tiempo.	46-50
<b>P27A</b> Estadio eritrocítico Vacuna químicamente sintetizada Adyuvante Montanide GLA-SE / Alhydrogel	Fase I: 2014-2015	La vacuna indujo una baja producción de títulos de anticuerpo anti-P27A (25%) al finalizar los estudios.	51-53

Diseño y formulación del candidato a vacuna	Fase de ensayo clínico	Principales resultados	Ref
<b>BK-SE36</b> Estadio eritrocítico Vacuna recombinante Adyuvante Alhydrogel	Fase I: 2008-2011	La inmunogenicidad producida por la vacuna fue baja y no estadísticamente significativo (aumento de 1,55 veces con respecto al control).	15, 54-58
<b>ChAd 63 /MVA RH5</b> Estadio eritrocítico Vacuna con vector viral	Fase I: 2014-2015	Los anticuerpos inducidos por la vacuna demostraron una importante actividad específicas anti-RH5, entre el 36-50%.	4, 59-65
<b>GMZ2</b> Estadio eritrocítico Vacuna recombinante Adyuvante Alhydrogel	Fase I: 2006-2008 Fase II:2010-2014	La vacuna indujo anticuerpos anti-GMZ2 al inicio del estudio, los cuales disminuyeron con el tiempo. Eficacia protectora del 14%.	66-70
<b>AMA 1 DiCo</b> Estadio eritrocítico Vacuna recombinante Adyuvante GLA-SE / Alhydrogel	Fase I: 2014-2015	El promedio de anticuerpos IgG con el adyuvante GLA-SE fue mayor con respecto a anhidrogel, con valores de 38-60 mg/ml y 19-23 mg/ml, respectivamente.	11-13, 71-76
<b>EBA 175-RII NG</b> Estadio eritrocítico Vacuna recombinante Adyuvante fosfato de aluminio	Fase I: 2008-2012	Títulos de anticuerpos detectables anti EBA175 después de la tercera inmunización (25%), sin embargo, se reducen durante el seguimiento.	10, 77-80

### Vacuna con Spz atenuados *PfSPZ*

Las vacunas *P. falciparum* con Spz atenuados (*PfSPZ*) son los únicos candidatos que contienen Spz vivos, atenuados por radiación y metabólicamente activos, que se han aislado de las glándulas salivales de los mosquitos infectados por *P.*

*falciparum* (33, 34). Otros enfoques incluyen Spz atenuados mediante manipulación genética, eliminando o modificando genes de parásitos que alteran el desarrollo de infección en etapa hepática y Spz, administrados en combinación con medicamentos (profilaxis química) (33,34).

Los estudios clínicos fase I, con este tipo de vacunas, mostraron en términos de inmunogenicidad una buena respuesta humoral y celular, corroborando que anticuerpos producidos por inmunización con Spz atenuados previenen el desarrollo de infección hepática y pueden inmovilizar el parásito en la dermis vascular o prevenir la etapa de eritrocitos (35). Sin embargo, la eficacia inducida por la vacuna fue cuestionada durante los estudios clínicos de fase II; en ese caso, los autores sugirieron que la respuesta inmune obtenida anteriormente fue provocada, en mayor medida, por la exposición previa al parásito de las personas vacunadas más que por el tratamiento en sí (36-39). Adicionalmente, la producción de esta vacuna ha implicado la obtención de grandes cantidades de Spz para su comercialización, requiriendo, para el parásito cultivado, una funcionalidad de invasión e infección a hepatocitos equivalentes, además de evitar una posible expansión en campo (13).

Actualmente, las investigaciones con este tipo de vacunas se han dirigido a mejorar la atenuación de Spz (38-39), centrando los esfuerzos en producir un gran repertorio de inmunógenos y evaluar el impacto de un régimen particular, dosificación y ruta de inoculación, de tal forma que permitan una inmunidad celular y humoral efectiva.

### **Vacuna con el vector viral Chad63MVA/ME-TRAP**

Esta vacuna antipalúdica se desarrolló utilizando el adenovirus 63 de chimpancé (Chad63) y el virus Vaccinia Modificado Ankara (MVA), en el que se insertaron genes que codifican la cadena de epítipo múltiple (EM) de la proteína de adhesión relacionada con trombospondina (TRAP) (Figura 1) (40). Para el Spz, TRAP es una proteína fundamental en los procesos de migración e invasión a células hepáticas del hospedero vertebrado (5-7). Ensayos clínicos fase I evidenciaron una adecuada respuesta inmune celular y humoral en adultos de dos regiones endémicas de malaria en África, reportando un 21 % de eficacia (41-42); adicionalmente, en estudios fase II, al evaluar diferentes regímenes de vacunación en población adulta e infantil, se observó una buena respuesta inmune, especialmente en niños, aunque su eficacia protectora disminuyó hasta un 13 % (43). La administración secuencial de vacunas, con los vectores MVA y Chad63, tiene como objetivo inducir células T CD4 + y CD8 + que producen interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), debido a su papel principal en la protección mediadora durante la etapa hepática (44); sin embargo, los resultados obtenidos demostraron que la vacuna Chad63 MVA/ME-TRAP no genera memoria inmunológica de larga duración, como se ha encontrado en otros estudios con vacunas similares (45).

## Candidatos a vacuna contra el estadio eritrocítico de *P. falciparum*

### Vacuna químicamente sintetizada MSP3-SLP

Esta vacuna se basa en la Proteína de la Superficie de Merozoito 3 (MSP3) de *P. falciparum*, y está diseñada como un péptido sintético largo (SLP, por su abreviatura en inglés Synthetic Long Peptide), de 95 aminoácidos (181R - 276E) (Tabla 1). MSP3 es una proteína de recubrimiento del parásito que permite el reconocimiento y posterior invasión a los eritrocitos (46). La formulación de MSP3-SLP incluyó los adyuvantes inorgánicos Montanide ISA 720 e hidróxido de aluminio (Alhydrogel), como potenciadores de la respuesta inmunológica (47).

En los ensayos clínicos fase I no se encontraron eventos adversos graves, pero sí se identificaron niveles detectables de anticuerpos; sin embargo, al final del seguimiento (mes 12) los títulos disminuyeron considerablemente (48-49). Estos resultados fueron interpretados en términos de las respuestas inmunes adquiridas por exposición previa a *P. falciparum*. Ensayos posteriores, realizados únicamente en población infantil, mostraron la respuesta inmunológica necesaria para avanzar con los estudios fase II (50). Aunque las vacunas basadas en péptidos se caracterizan por su alto rendimiento, estabilidad y propiedades inmunológicas, en este caso, el uso de péptidos sin-

téticos largos interfiere en el adecuado reconocimiento del sistema inmune y una efectiva respuesta que garantice altos títulos de anticuerpos (12, 15). En este momento, los resultados fase II no se encuentran publicados, es probable que se estén adelantando nuevos estudios para potenciar la eficacia del antígeno vacunal.

### Vacuna químicamente sintetizada P27A

La vacuna P27A se diseñó a partir de la proteína exportada del trofozoito (Tex1) de *P. falciparum*, involucrada en la reproducción de Mrz al interior de los eritrocitos. Este antígeno presenta en su estructura secundaria dos motivos de tipo  $\alpha$ -hélice (845K - 871T) y (223H - 326S) que, al ser sintetizados químicamente, pueden imitar epítopes nativos de *P. falciparum* en un ambiente acuoso (51). Así, se espera un aumento en el reconocimiento y en la respuesta del sistema inmune. En la formulación de P27A se emplearon, por separado, los adyuvantes: emulsión lipídica estable de glucopiranosil (GLA-SE) e hidróxido de aluminio (Alhydrogel) (52,53).

En los ensayos clínicos fase I se presentaron con mayor frecuencia eventos adversos con el adyuvante GLA-SE y, para ambas formulaciones, se encontró un bajo reconocimiento de anticuerpos anti-P27A (25%) (Tabla 1) (52). Los investigadores explicaron que la reducción de la respuesta inmune en los voluntarios estuvo relacionada

con otros tipos de infección, factores genéticos o exposición previa a la malaria (53). Este informe sugiere la necesidad de reevaluar el diseño metodológico en cuanto a la selección, el número de epítopes y los adyuvantes para estimular en mayor grado la respuesta inmunitaria, como lo explican otros autores que han superado las primeras fases clínicas durante el desarrollo de vacunas antimaláricas (19, 36, 37).

### **Vacuna recombinante BK-SE36**

Esta vacuna contiene regiones polimórficas del antígeno de repeticiones de Serina - 5 (SERA-5) de *P. falciparum*; adicionalmente, la proteína seleccionada está involucrada en la ruptura y liberación de los Mrz y gametos en la fase eritrocítica del parásito (54). BK-SE36 fue generada de forma recombinante en *Escherichia coli* y combinada con hidróxido de aluminio (Alhydrogel), como potenciador de la respuesta inmunológica (Tabla 1) (54).

Los estudios clínicos fase I evaluaron la seguridad e inmunogenicidad de diferentes concentraciones de BK-SE36 en población adulta; asimismo, se encontró un buen perfil de seguridad sin una respuesta inmune suficiente para evitar la incidencia de malaria en los participantes (55-57). Actualmente, la vacuna se encuentra en un nuevo ensayo fase I con infantes (58); por otra parte, los candidatos disponibles han demostrado una fuerte inmunogenicidad y alta eficacia protec-

tora con una cepa de parásitos homólogos, sin embargo, su eficacia ha disminuido cuando han estado expuestos a una cepa heteróloga; por tanto, la selección de regiones antigénicas no polimórficas entre cepas (regiones conservadas-comunes en todas las cepas) es necesaria para garantizar el sostenimiento prolongado de la respuesta inmune en la población (12,59).

### **Vacuna con el vector viral ChAd 63 /MVA RH5**

Este candidato a vacuna está diseñado a partir de la proteína Homóloga de unión a Reticulocitos-5 (RH5) de *P. falciparum* (Figura 1), con los vectores virales descritos previamente, ChAd63 y MVA (4, 60, 61). El antígeno seleccionado es un ligando fundamental durante la formación de la unión estrecha entre el parásito y el glóbulo rojo, mediante su interacción con el receptor de membrana en eritrocitos Basigina (BSG) que proporcionan señales para activar la invasión de *Plasmodium* (9,10,13).

El ensayo clínico fase I mostró un perfil de seguridad favorable, con niveles superiores (36-50 %) de anticuerpos específicos anti-RH5, respecto a aquellos generados por exposición natural a la malaria (62). Es importante destacar que la respuesta de células T (CD4+/CD8+) fue similar a la reportada en otro estudio que utilizó dosis similares de ChAd 63 y MVA (63), sugiriendo que la

inmunidad generada por la vacuna está asociada principalmente a los vectores virales. Adicionalmente, anticuerpos inducidos por inmunización con ChAd 63RH5 / MVARH5 podrían no bloquear completamente la interacción RH5 –BSG, ya que se ha demostrado que RH5 interactúa mejor con eritrocitos, cuando forma un complejo con el antígeno protector rico en cisteína (CyRPA) y la proteína que interactúa con *PfRh5* (*PfRipr*), que cuando se une solo (64, 65); lo anterior, indica la posibilidad de que una nueva formulación, que incluya los antígenos del complejo, pueda generar la protección deseable.

### **Vacuna recombinante GMZ2**

La vacuna GMZ2 fusiona los dominios conservados de la Proteína Rica en Glutamato (GLURP) y la Proteína de Superficie de Merozoito-3 (MSP-3); estos antígenos participan en el reconocimiento y la adhesión del Mrz a los eritrocitos, así como en el crecimiento del parásito en la célula hospedera (66–68). Esta vacuna se expresó de forma recombinante en *Lactococcus lactis* y se formuló con hidróxido de aluminio (Alhydrogel) (63).

En estudios fase I, GMZ2 indujo inicialmente altos títulos de anticuerpos, sin embargo, no se generó una memoria inmunológica que evitara el desarrollo y reproducción del parásito en el estadio eritrocítico, debido a que los títulos disminuyeron drásticamente luego de un año de seguimiento

(Tabla 1) (69). Al evaluar la eficacia en estudios fase II, se encontró una escasa protección del 14 % (70), lo cual sugería el mejoramiento de la formulación de GMZ2 para continuar con los estudios clínicos. En ese sentido, se requiere una respuesta inmune que pueda estimular la memoria, tanto de las células B como de las células plasmáticas de larga vida (31,51).

### **Vacuna recombinante AMA 1 DiCo**

El candidato a vacuna AMA1 DiCo está basado en el Antígeno de0 Membrana Apical 1 (AMA-1) de *Pfalciparum* (Figura 1), implicado en la identificación, reorientación y posterior invasión del Mrz al eritrocito (11, 71). El diseño incluyó tres secuencias que intentan cubrir la diversidad genética (DiCo) de la región extracelular de AMA1 en las cepas FVO, HB3 y 3D7 del parásito de la malaria, expresadas de manera recombinante en la levadura *Pichia pastoris*, incluyendo los adyuvantes GLA-SE y Alhydrogel (Tabla 1) (71).

En la primera fase de estudio, los resultados mostraron que la vacuna formulada con GLA-SE presentó una mejor respuesta inmune (38–60 mg/ml), comparada con la formulación de Alhydrogel (19–23 mg/ml) en los participantes de áreas endémicas de malaria (72-74). Con respecto a esta vacuna, aunque se considera muy promisorias, es importante anotar que AMA-1 es un antígeno altamente polimórfico que distrae la respuesta

inmune del hospedero al inducir anticuerpos dirigidos a fragmentos funcionalmente irrelevantes (variables de la proteína) (12-13). En estudios anteriores, candidatos a vacuna basados en regiones variables AMA-1 han demostrado alta inmunogenicidad (se encuentran en regiones expuestas de la proteína) pero poca eficacia protectora, debido a que le confieren solo inmunidad específica de cepa (75,76). Se espera que una nueva formulación de AMA-1-DiCo puede lograr mayor eficacia protectora en ensayos en fase II en curso.

### **Vacuna recombinante EBA 175-RII NG**

La vacuna se enfocó en el Antígeno de Unión a Eritrocitos de 175kDa (EBA-175) de *P. falciparum*, importante en la interacción inicial de Mrz con eritrocitos, previo al proceso de invasión (77) (Figura 1). Este candidato contiene dos fracciones no glicosiladas (NG), la fracción F1 de 274 aminoácidos y la fracción F2 de 306 aminoácidos (10). Para la producción de la vacuna recombinante se utilizó *P. pastoris* en formulación con el adyuvante inorgánico fosfato de aluminio.

En los ensayos clínicos fase I se reportaron niveles apreciables de anticuerpos anti-EBA175, cuando solo se administraron altas concentraciones del antígeno vacunal (78). Sin embargo, la capacidad de generar una respuesta inmune de larga duración no se observó en los ensayos realizados, lo que demuestra una baja protección inducida por

este tipo de vacuna (79). Algunas limitaciones encontradas en los ensayos se relacionaron con el tamaño de la muestra, seguimiento limitado a los participantes y diferencias entre respuesta inmunológica con respecto a las concentraciones de vacuna entre personas expuestas y no expuestas a malaria (79). Por lo tanto, es necesario mejorar el diseño metodológico de la vacuna RII NG para incrementar la respuesta inmune, tanto humoral como celular.

Para las respuestas de anticuerpos, la inmunidad protectora de larga duración requiere la inducción de células B de memoria que pueden generar una respuesta de memoria, tras la reinfección y la generación de células secretoras de anticuerpos de larga vida que mantienen los anticuerpos circulantes (80). Por tanto, para el desarrollo de vacunas se requiere la inducción inicial de la actividad funcional de los anticuerpos, a partir de la selección de los epítomos antigénicos más relevantes que puedan generar anticuerpos multifuncionales que contribuyan a mantener la eficacia con el tiempo.

## **CONCLUSIONES**

Aunque existen importantes progresos en el desarrollo de vacunas contra la malaria, quedan desafíos importantes para lograr vacunas altamente eficaces y duraderas contra *Plasmodium falciparum*. En el avance del diseño de vacunas contra la malaria, dirigidas a las etapas pre-eritrocítica y

eritrocítica del parásito, se han incluido formulaciones con parásitos atenuados, proteínas recombinantes, vectores virales y químicamente sintetizadas, que en su mayoría incluyen uno o pocos fragmentos (2 o 3) antigénicos. La identificación y priorización de antígenos o epítopes vacunales incluye criterios como la ubicación y función celular, abundancia, polimorfismos, datos de ensayos funcionales in vitro y evidencia de asociaciones protectoras en estudios de inmunidad adquirida naturalmente.

Estos candidatos a vacuna, analizados en ensayos clínicos vigentes, han demostrado un aceptable perfil de seguridad, sin embargo, ninguno de ellos ha logrado una protección y eficacia significativa contra la malaria, debido posiblemente al gran polimorfismo genético del parásito, con más de 200.000 variantes de *P. falciparum* que no presentan inmunidad cruzada entre especies ni entre cepas de la misma especie. Por lo tanto, para generar una vacuna totalmente efectiva, que bloquee definitivamente el ciclo de vida del parásito, es posible que sea necesario inducir una alta concentración de anticuerpos capaces de impedir la invasión del parásito tanto en el estadio hepático como eritrocitario y, además, promover repuestas inmunitarias humorales y celulares que logren mantener una memoria inmunológica potente, funcional y de larga duración.

De acuerdo con lo anterior, para la generación de nuevas vacunas contra la malaria, se sugiere un enfoque que incluya en su diseño múltiples antígenos, de las diferentes etapas del ciclo de vida del parásito. En ese nuevo enfoque, se debería considerar la selección de regiones antigénicas altamente conservadas de las proteínas de Spz y Mrz, implicadas en el proceso de la invasión a células del hospedero, debido a que las regiones polimórficas inmunodominantes son utilizadas por el parásito como mecanismo de evasión para distraer el sistema inmune, confiriendo únicamente inmunidad específica de cepa.

### LIMITACIONES

No hubo limitaciones.

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### FINANCIACIÓN

Los autores declaran financiación de la Universidad de Boyacá de los medios necesarios para llevar a cabo este artículo de revisión.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores queremos agradecer a la Universidad de Boyacá por su apoyo en la trayectoria académica y laboral.

## REFERENCIAS

1. WHO: World Health Organization. [Internet]. Ginebra:Suiza; [4 de diciembre de 2019; citado 10 de diciembre de 2019]. World malaria report 2019. [aprox. 5 pantallas]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>.
2. Coelho CH, Doritchamou J, Zaidi I, Duffy P. Advances in malaria vaccine development: report from the 2017 malaria vaccine symposium. *npj Vaccines*. 2017;(2):34. <https://doi.org/10.1038/s41541-017-0035-3>
3. Tahita MC, Tinto H, Menten J, Ouedraogo J-B, Guiguemde RT, van Geertruyden J, et al. Clinical signs and symptoms cannot reliably predict *Plasmodium falciparum* malaria infection in pregnant women living in an area of high seasonal transmission. *Malar J*. 2013;12(1):464. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-464>
4. Ord RL, Rodriguez M, Lobo CA. Malaria invasion ligand RH5 and its prime candidacy in blood-stage malaria vaccine design. *Hum Vaccin & Immunotheraps*. 2015;11(6):1465-73. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1026496>
5. Sinnis P, Coppi A. A long and winding road: The Plasmodium sporozoite's journey in the mammalian host. *Parasit Internal*. 2007;56(3):171-8. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2007.04.002>
6. García JE, Puentes A, Patarroyo ME. Developmental Biology of Sporozoite-Host Interactions in *Plasmodium falciparum* Malaria: Implications for Vaccine Design. *Clin. Microbiol. Rev*. 2006;19(4):686-707. <https://doi.org/10.1128/CMR.00063-05>
7. Sultan AA, Thathy V, Frevert U, Robson KJ, Crisanti A, Nussenzweig V, et al. TRAP is necessary for gliding motility and infectivity of plasmodium sporozoites. *Cell*. 1997;90(3):511-22. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80511-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80511-5)
8. Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and Disease. *Cell*. 2016;167(3):610-24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.055>
9. Cowman AF, Berry D, Baum J. The cellular and molecular basis for malaria parasite invasion of the human red blood cell. *J Cell Biol*. 2012;198(6):961-71. <https://doi.org/10.1083/jcb.201206112>
10. Maier AG, Cooke BM, Cowman AF, Tilley L. Malaria parasite proteins that remodel the host erythrocyte. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(5):341-54. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2110>

11. Kato K, Mayer DCG, Singh S, Reid M, Miller LH. Domain III of *Plasmodium falciparum* apical membrane antigen 1 binds to the erythrocyte membrane protein Kx. PNAS. 2005;102(15):5552-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501594102>
12. Patarroyo ME, Alba MP, Rojas-Luna R, Bermudez A, Aza-Conde J. Functionally relevant proteins in *Plasmodium falciparum* host cell invasion. J Immunother. 2017;9(2):131-55. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0091>
13. Baum J, Gilberger T-W, Frischknecht F, Meissner M. Host-cell invasion by malaria parasites: insights from Plasmodium and Toxoplasma. Trends Parasitol. 2008;24(12):557-63. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2008.08.006>
14. Ahouidi AD, Amambua-Ngwa A, Awandare GA, Bei AK, Conway DJ, Diakite M, et al. Malaria Vaccine Development: Focusing Field Erythrocyte Invasion Studies on Phenotypic Diversity. Trends Parasitol. 2016;32(4):274-83. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.11.009>
15. Curtidor H, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Recent advances in the development of a chemically synthesised anti-malarial vaccine. Expert Opinion on Biological Therapy. 2015;15(11):1567-81. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1075505>
16. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupèze B, et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. Vaccine. 2016;34(52):6655-64. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.016>
17. Rappuoli R, Aderem A. A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria. Nature. 2011;473(7348):463-9. <https://doi.org/10.1038/nature10124>
18. WHO: World Health Organization. [Internet]. Ginebra:Suiza; [ 17 de julio de 2017; citado 20 de noviembre 2019]. Malaria Vaccine Rainbow Tables. [aprox. 1 pantalla]. Available from: [https://www.who.int/immunization/research/development/Rainbow\\_tables/en/](https://www.who.int/immunization/research/development/Rainbow_tables/en/)
19. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine Adjuvants: Putting Innate Immunity to Work. J Immun. 2010;33(4):492-503. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.10.002>
20. Kester KE, McKinney DA, Tornieporth N, Ockenhouse CF, Heppner DG, Hall T, et al. Efficacy of recombinant circumsporozoite protein vaccine regimens against experimental *Plasmodium falciparum* malaria. J Infect Dis. 2001;183(4):640-7. <https://doi.org/10.1086/318534>
21. Gordon DM, McGovern TW, Krzych U, Cohen JC, Schneider I, LaChance R, et al.

- Safety, Immunogenicity, and Efficacy of a Recombinantly Produced *Plasmodium falciparum* Circumsporozoite Protein-Hepatitis B Surface Antigen Subunit Vaccine. *J Infectious Diseases*. 1995;171(6):1576-85. <https://doi.org/10.1093/infdis/171.6.1576>
22. Doud, M.B., Koksai, A.C., Mi, L.Z., Song, G., Lu, C., Springer, T.A. Unexpected fold in the circumsporozoite protein target of malaria vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:7817-7822. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205737109>
23. Tossavainen, H., Pihlajamaa, T., Huttunen, T.K., Raulo, E., Rauvala, H., Permi, P., Kilpelainen, I.; *Protein Sci* 2006;15:1760-1768. <https://doi.org/10.1110/ps.052068506>
24. Chen, L., Xu, Y., Healer, J., Thompson, JK, Smith, BJ, Lawrence, MC, Cowman, AF. Crystal structure of Pfrh5, an essential *P. falciparum* ligand for invasion of human erythrocytes. *Elife*. 2014;3. <https://doi.org/10.7554/eLife.04187>
25. Lim, S.S., Yang, W., Krishnarjuna, B., Kannan Sivaraman, K., Chandrashekar, I.R., Kass, I., MacRaild, C.A., Devine, S.M., Debono, C.O., Anders, R.F., Scanlon, M.J., Scammells, P.J., Norton, R.S., McGowan, S. Structure and Dynamics of Apical Membrane Antigen 1 from *Plasmodium falciparum* FVO. *Biochemistry*. 2014;53:7310-7320. <https://doi.org/10.1021/bi5012089>
26. Tolia, N.H., Enemark, E.J., Sim, B.K., Joshua-Tor, L. Structural Basis for the EBA-175 Erythrocyte Invasion Pathway of the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. *Cell*. 2005;122:183-193. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.033>
27. Kester KE, McKinney DA, Tornieporth N, Ockenhouse CF, Heppner DG, Hall T, et al. A phase I/IIa safety, immunogenicity, and efficacy bridging randomized study of a two-dose regimen of liquid and lyophilized formulations of the candidate malaria vaccine RTS,S/AS02A in malaria-naïve adults. *Vaccine*. 2007;25(29):5359-66. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.05.005>
28. Macete E, Aponte JJ, Guinovart C, Sacarlal J, Ofori-Anyinam O, Mandomando I, et al. Safety and immunogenicity of the RTS,S/AS02A candidate malaria vaccine in children aged 1-4 in Mozambique. *Trop Med Internal Health*. 2006;12(1):37-46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01754.x>
29. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Milman J, et al. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young

- African children: randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004;364(9443):1411-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17223-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17223-1)
30. Horowitz A, Hafalla JCR, King E, Lusingu J, Dekker D, Leach A, et al. Antigen-Specific IL-2 Secretion Correlates with NK Cell Responses after Immunization of Tanzanian Children with the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine. *The Journal of Immunology*. 2012;188(10):5054-62. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102710>
  31. White MT, Bejon P, Olotu A, Griffin JT, Bojang K, Lusingu J, et al. A combined analysis of immunogenicity, antibody kinetics and vaccine efficacy from phase 2 trials of the RTS,S malaria vaccine. *BMC Med*. 2014;12:117. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0117-2>
  32. White MT, Bejon P, Olotu A, Griffin JT, Riley EM, Kester KE, et al. The relationship between RTS,S vaccine-induced antibodies, CD4+ T cell responses and protection against *Plasmodium falciparum* infection. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e61395. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061395>
  33. Itsara LS, Zhou Y, Do J, Grieser AM, Vaughan AM, Ghosh AK. The Development of Whole Sporozoite Vaccines for *Plasmodium falciparum* Malaria. *Front Immunol*. 2018;9:2748. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02748>
  34. Ishizuka AS, Lyke KE, DeZure A, Berry AA, Richie TL, Mendoza FH, et al. Protection against malaria at 1 year and immune correlates following PfSPZ vaccination. *Nat Med*. 2016;22(6):614-23. <https://doi.org/10.1038/nm.4110>
  35. Ishizuka AS, Lyke KE, DeZure A, Berry AA, Richie TL, Mendoza FH, et al. Corrigendum: Protection against malaria at 1 year and immune correlates following PfSPZ vaccination. *Nat Med*. 2016;22(6):692. <https://doi.org/10.1038/nm.4110>
  36. Takashima E, Morita M, Tsuboi T. Vaccine candidates for malaria: what's new? *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(1):1-3. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1112744>
  37. Richie TL, Billingsley PF, Sim BKL, James ER, Chakravarty S, Epstein JE, et al. Progress with *Plasmodium falciparum* sporozoite (PfSPZ)-based malaria vaccines. *Vaccine*. 2015;33:7452-61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.096>
  38. Lyke KE, Ishizuka AS, Berry AA, Chakravarty S, DeZure A, Enama ME, et al. Attenuated PfSPZ Vaccine induces strain-transcending T cells and durable protection against heterologous controlled human malaria infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:2711-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1615324114>

39. Sissoko MS, Healy SA, Katile A, Omaswa F, Zaidi I, Gabriel EE, et al. Safety and efficacy of PfSPZ vaccine against *Plasmodium falciparum* via direct venous inoculation in healthy malaria-exposed adults in Mali: a randomised, double-blind phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:498–509. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30104-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30104-4)
40. Dunachie SJ, Walther M, Epstein JE, Keating S, Berthoud T, Andrews L, et al. A DNA Prime-Modified Vaccinia Virus Ankara Boost Vaccine Encoding Thrombospondin-Related Adhesion Protein but Not Circumsporozoite Protein Partially Protects Healthy Malaria-Naive Adults against *Plasmodium falciparum* Sporozoite Challenge. *Infect Immun*. 2006;74(10):5933-42. <https://doi.org/10.1128/IAI.00590-06>
41. Hill AVS, Reyes-Sandoval A, O'Hara G, Ewer K, Lawrie A, Goodman A, et al. Prime-boost vectored malaria vaccines: Progress and prospects. *Human Vaccines*. 2010;6(1):78-83. <https://doi.org/10.4161/hv.6.1.10116>
42. Duffy PE, Sahu T, Akue A, Milman N, Anderson C. Pre-erythrocytic malaria vaccines: identifying the targets. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(10):1261-80. <https://doi.org/10.1586/erv.12.92>
43. Bejon P, Mwacharo J, Kai O, Mwangi T, Milligan P, Todryk S, et al. A Phase 2b Randomised Trial of the Candidate Malaria Vaccines FP9 ME-TRAP and MVA ME-TRAP among Children in Kenya. *PLoS Clinical Trials*. 2006;1(6):e. <https://doi.org/10.1371/journal.pctr.0010029>
44. de Barra E, Hodgson SH, Ewer KJ, Bliss CM, Hennigan K, Collinset A al. A phase Ia study to assess the safety and immunogenicity of new malaria vaccine candidates ChAd63 CS administered alone and with MVA CS. *PLoS One*. 2014;9(12):e115161. Published 2014 Dec 18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115161>
45. Sheehy SH, Duncan CJ, Elias SC, Choudhary P, Biswas S, Halstead FD, et al. ChAd63-MVA-vectored blood-stage malaria vaccines targeting MSP1 and AMA1: assessment of efficacy against mosquito bite challenge in humans. *Mol Ther*. 2012;20:2355–68. <https://doi.org/10.1038/MT.2012.223>
46. Deshmukh A, Chourasia BK, Mehrotra S, Kana IH, Paul G, Panda A, et al. *Plasmodium falciparum* MSP3 exists in a complex on the merozoite surface and generates antibody response during natural infection. *Infect Immun*. 2018;23;86(8). <https://doi.org/10.1128/IAI.00067-18>
47. Sirima SB, Nébié I, Ouédraogo A, Tiono AB, Konaté AT, Gansané A, et al. Safety and

- immunogenicity of the *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein-3 long synthetic peptide (MSP3-LSP) malaria vaccine in healthy, semi-immune adult males in Burkina Faso, West Africa. *Vaccine*. 2007;25(14). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.090>
48. Nebie I, Diarra A, Ouedraogo A, Tiono AB, Konate AT, Gansane A, et al. Humoral and cell-mediated immunity to MSP3 peptides in adults immunized with MSP3 in malaria endemic area, Burkina Faso. *Parasite Immunol*. 2009;31(8):474-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01130.x>
49. Sirima SB, Tiono AB, Ouédraogo A, Diarra A, Ouédraogo AL, Yaro JB, et al. Safety and immunogenicity of the malaria vaccine candidate MSP3 long synthetic peptide in 12-24 months-old Burkinabe children. *PLoS ONE*. 2009;4(10):e7549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007549>
50. Audran R, Cachat M, Lurati F, Soe S, Leroy O, Corradin G, et al. Phase I Malaria Vaccine Trial with a Long Synthetic Peptide Derived from the Merozoite Surface Protein 3 Antigen. *Infect Immun*. 2005;73(12):8017-26. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.12.8017-8026.2005>
51. Corradin G, Villard V, Kajava AV. Protein structure based strategies for antigen discovery and vaccine development against malaria and other pathogens. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2007;7(4):259-65. <https://doi.org/10.2174/187153007782794371>
52. Villard V, Agak GW, Frank G, Jafarshad A, Servis C, Nébié I, et al. Rapid Identification of Malaria Vaccine Candidates Based on  $\alpha$ -Helical Coiled Coil Protein Motif. Saul A, editor. *PLoS ONE*. 2007;2(7):e645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000645>
53. Steiner-Monard V, Kamaka K, Karoui O, Roethlisberger S, Audran R, Daubenberger C, et al. The Candidate Blood Stage Malaria Vaccine P27A Induces a Robust Humoral Response in a Fast Track to the Field Phase I Trial in Exposed and Non Exposed Volunteers. *Clin Infect Dis*. 2018;18;68(3) <https://doi.org/10.1093/cid/ciy514>
54. Li J, Mitamura T, Fox BA, Bzik DJ, Horii T. Differential localization of processed fragments of *Plasmodium falciparum* serine repeat antigen and further processing of its N-terminal 47 kDa fragment. *Parasitol Int*. 2002;51(4):343-52. [https://doi.org/10.1016/s1383-5769\(02\)00042-9](https://doi.org/10.1016/s1383-5769(02)00042-9)
55. Horii T, Shirai H, Jie L, Ishii KJ, Palacpac NQ, Tougan T, et al. Evidences of protection against blood-stage infection of *Plasmodium falciparum* by the novel protein vaccine SE36.

- Parasitol Int. 2010;59(3):380-6. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2010.05.002>
56. Yagi M, Palacpac NMQ, Ito K, Oishi Y, Itagaki S, Balikagala B, et al. Antibody titres and boosting after natural malaria infection in BK-SE36 vaccine responders during a follow-up study in Uganda. *Sci Rep*. 2016;6(1):34363. <https://doi.org/10.1038/srep34363>
57. Palacpac NMQ, Ntege E, Yeka A, Balikagala B, Suzuki N, Shirai H, et al. Phase 1b Randomized Trial and Follow-Up Study in Uganda of the Blood-Stage Malaria Vaccine Candidate BK-SE36. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e64073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064073>
58. Horii T. Decisions for the future. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):7-10. <https://doi.org/10.4161/hv.28053>
59. Tougan T, Edula JR, Takashima E, Morita M, Shinohara M, Shinohara A, et al. Molecular Camouflage of *Plasmodium falciparum* Merozoites by Binding of Host Vitronectin to P47 Fragment of SERA5. *Sci Rep*. 2018;8(1):5052. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23194-9>
60. Patarroyo ME, Aza-Conde J, Moreno-Vranich A, Pabón L, Varela Y, Patarroyo MA. Far from the Madding Crowd: the Molecular Basis for Immunological Escape of *Plasmodium falciparum*. *Curr Issues Mol Biol*. 2017;22:65–78. <https://doi.org/10.21775/cimb.022.065>
61. Payne RO, Milne KH, Elias SC, Edwards NJ, Douglas AD, Brown RE, et al. Demonstration of the Blood-Stage *Plasmodium falciparum* Controlled Human Malaria Infection Model to Assess Efficacy of the P. falciparum Apical Membrane Antigen 1 Vaccine, FMP2.1/AS01. *J Infect Dis*. 2016;213(11):1743-51. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw039>
62. Payne RO, Silk SE, Elias SC, Miura K, Diouf A, Galaway F, et al. Human vaccination against RH5 induces neutralizing antimalarial antibodies that inhibit RH5 invasion complex interactions. *JCI Insight*. 2017;2(21):e96381. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96381>
63. Sheehy SH, Duncan CJA, Elias SC, Biswas S, Collins KA, O'Hara GA, et al. Phase Ia Clinical Evaluation of the Safety and Immunogenicity of the *Plasmodium falciparum* Blood-Stage Antigen AMA1 in ChAd63 and MVA Vaccine Vectors. Doolan DL, editor. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031208>
64. Wong W, Huang R, Menant S, Hong Ch, Sandow JJ, Richard W, et al. Structure of *Plasmodium falciparum* Rh5-CyRPA-Ripr invasion complex.

- Nature. 2019;565(7737):118–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0779-6>
65. Favuzza P, Guffart E, Tamborrini M, Scherer B, Dreyer AM, Ruferet AC, et al. Structure of the malaria vaccine candidate antigen CyRPA and its complex with a parasite invasion inhibitory antibody. *Elife*. 2017;6:e20383. <https://doi.org/10.7554/eLife.20383>
66. Singh S, Soe S, Mejia J-P, Roussilhon C, Theisen M, Corradin G, et al. Identification of a conserved region of *Plasmodium falciparum* MSP3 targeted by biologically active antibodies to improve vaccine design. *J Infect Dis*. 2004;190(5):1010-8. <https://doi.org/10.1086/423208>
67. Soe S, Theisen M, Roussilhon C, Aye K-S, Druilhe P. Association between Protection against Clinical Malaria and Antibodies to Merozoite Surface Antigens in an Area of Hyperendemicity in Myanmar: Complementarity between Responses to Merozoite Surface Protein 3 and the 220-Kilodalton Glutamate-Rich Protein. *Infect Immun*. 2004;72(1):247-52. <https://doi.org/10.1128/iai.72.1.247-252.2004>
68. Esen M, Kremsner PG, Schleucher R, Gässler M, Imoukhuede EB, Imbault N, et al. Safety and immunogenicity of GMZ2 - a MSP3-GLURP fusion protein malaria vaccine candidate. *Vaccine*. 2009;27(49):6862-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.011>
69. Bélard S, Issifou S, Hounkpatin AB, Schaumburg F, Ngoa UA, Esen M, et al. A Randomized Controlled Phase Ib Trial of the Malaria Vaccine Candidate GMZ2 in African Children. Beeson JG, editor. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022525>
70. Sirima SB, Mordmüller B, Milligan P, Ngoa UA, Kironde F, Atuguba F, et al. A phase 2b randomized, controlled trial of the efficacy of the GMZ2 malaria vaccine in African children. *Vaccine*. 2016;34(38):4536-42. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.07.041>
71. Remarque EJ, Faber BW, Kocken CHM, Thomas AW. A Diversity-Covering Approach to Immunization with *Plasmodium falciparum* Apical Membrane Antigen 1 Induces Broader Allelic Recognition and Growth Inhibition Responses in Rabbits. *Infect Immun*. 2008;76(6):2660-70. <https://doi.org/10.1128/IAI.00170-08>
72. Kwenti TE, Moye AL, Wiylyanyuy AB, Njunda LA, Nkuo-Akenji T. Variation in the immune responses against *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein-1 and apical membrane antigen-1 in children residing in the different epidemiological strata of malaria in Cameroon. *Malar J*. 2017;16(1):453. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-2105-4>

73. Srinivasan P, Beatty WL, Diouf A, Herrera R, Ambroggio X, Moch JK, et al. Binding of Plasmodium merozoite proteins RON2 and AMA1 triggers commitment to invasion. PNAS. 2011;108(32):13275-80. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110303108>
74. Sirima SB, Durier C, Kara L, Houard S, Gansane A, Loulergue P, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant *Plasmodium falciparum* AMA1-DiCo malaria vaccine adjuvanted with GLA-SE or Alhydrogel® in European and African adults: A phase 1a/1b, randomized, double-blind multi-centre trial. Vaccine. 2017;35(45):6218-27. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.027>
75. Spiegel H, Boes A, Fendel R, Reimann A, Schillberg S, Fischer R. Immunization with the Malaria Diversity-Covering Blood-Stage Vaccine Candidate *Plasmodium falciparum* Apical Membrane Antigen 1 DiCo in Complex with Its Natural Ligand PfRon2 Does Not Improve the In Vitro Efficacy. Front Immunol. 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00743>
76. Sagara, I., Dicko, A., Ellis, R. D., Fay, M. P., Diawara, S. I., Assadou, M. H., et al. A randomized controlled phase 2 trial of the blood stage AMA1-C1/Alhydrogel malaria vaccine in children in Mali. Vaccine 2009;27(23):3090–3098. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.03.014>
77. Tolia NH, Enemark EJ, Sim BKL, Joshua-Tor L. Structural Basis for the EBA-175 Erythrocyte Invasion Pathway of the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. Cell. 2005;122(2):183-93. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.033>
78. Koram KA, Adu B, Ocran J, Karikari YS, Adu-Amankwah S, Ntiri M, et al. Safety and Immunogenicity of EBA-175 RII-NG Malaria Vaccine Administered Intramuscularly in Semi-Immune Adults: A Phase 1, Double-Blinded Placebo Controlled Dosage Escalation Study. PLOS ONE. 2016;11(9):e0163066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163066>
79. Beeson JG, Kurtovic L, Dobaño C, Opi H, Chan J, Feng G, et al. Challenges and strategies for developing efficacious and long-lasting malaria vaccines. SciTranslMed. 2019;11(474):eaau1458. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau1458>
80. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. Science. 2002;298(5601):2199–2202. <https://doi.org/10.1126/science.1076071>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

# *Sarcoma cardíaco metastático a miembros inferiores*

Yelson A Picón-Jaimes<sup>1</sup>, Javier E Orozco-Chinome<sup>2</sup>, Leec FD Ortega-Uribe<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Las neoplasias de corazón son patologías infrecuentes con tasas de incidencias en reportes de autopsias menores al 0.02 %. El 75 % de esos tumores son de comportamiento benigno y solo el 25 % restante se considera cáncer. Aunque se presentan en ambos sexos, la relación hombres mujeres es de 2.5:1 respectivamente.

**Presentación del caso.** Reportamos el caso de un paciente de 41 años a quien se diagnosticó con un sarcoma primario de corazón, en atrio izquierdo, con inmunohistoquímica compatible con sarcoma indiferenciado con metástasis a miembros inferiores, que debutó con deterioro de la clase funcional y pérdida de peso involuntaria, lo cual lo llevó a consultar al médico.

**Discusión.** Los sarcomas indiferenciados constituyen una patología poco frecuente en la literatura médica, encontrando solo unos pocos reportes de casos que comparten datos relacionados con el sitio de localización de la lesión y los síntomas clínicos de los pacientes. Sin embargo, aquí se pone de manifiesto un extraño caso de metástasis a miembros inferiores, el cual fue considerado luego de descartar la presencia de un foramen oval permeable o lesiones pulmonares que hicieran pensar en una secuencia de migración tumoral diferente.

**Conclusiones.** Se trata de una patología compleja con pobre pronóstico a largo plazo, la cual requiere mayor investigación y tratamiento multifactorial con equipos multidisciplinarios para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** sarcoma; neoplasias del mediastino; neoplasias; insuficiencia cardíaca; cirugía torácica.

<sup>1</sup> Universidad Pedro de Valdivia, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Red Salud, Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Clínica Chicamocha, Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:** Yelson Alejandro Picón Jaimes. Dirección: Av Pocuro 2260, Providencia, Región Metropolitana, Santiago, Chile.

**Teléfono:** +56 948991158.

**Correo electrónico:** ypicon@unab.edu.co

### Citar este artículo así:

Picón-Jaimes YA, Orozco-Chinome JE, Ortega-Uribe LFG. Sarcoma cardíaco metastático a miembros inferiores. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2020;7(1): 161-171. doi: <https://doi.org/10.24267/23897325.355>

## Cardiac sarcoma with metastasis to the lower limbs

### ABSTRACT

**Introduction.** Neoplasms of the heart are infrequent pathologies with incidence rates in autopsy reports less than 0.02%. 75 % of these tumors are benign and only the remaining 25 % are considered cancerous. Although they occur in both sexes, the male to female ratio is 2.5: 1 respectively.

**Case report.** We report the case of a 41-year-old patient who was diagnosed with a primary heart sarcoma, in the left atrium, with immunohistochemistry compatible with undifferentiated sarcoma with metastases to the lower limbs, who debuted with impairment of functional class and loss of involuntary weight which led him to consult the doctor.

**Discussion.** Undifferentiated sarcomas constitute a rare pathology in the medical literature, finding only a few cases reports that share data, such as the location of the lesion and the clinical symptoms of the patients. However, this case reveals a strange case of metastasis to lower limbs, which was considered, after ruling out the presence of a patent foramen ovale or lung lesions that suggested a different tumor migration sequence.

**Conclusions.** This is a complex pathology with a poor long-term prognosis that requires more research and multifactorial treatment with multidisciplinary teams to improve the quality of life of patients

**Key words:** sarcoma; mediastinal neoplasms; neoplasms; heart failure; thoracic surgery.

## Sarcoma cardíaco metastático dos membros inferiores

### RESUMO

**Introdução.** As neoplasias do coração são patologias pouco frequentes, com taxas de incidência em relatórios de autópsia inferiores a 0,02%. 75% desses tumores são benignos e apenas 25% restantes são considerados câncer. Embora ocorram em ambos os sexos, a proporção entre homens e mulheres é de 2,5: 1 respectivamente.

**Apresentação do caso.** Relatamos o caso de um paciente de 41 anos de idade com diagnóstico de sarcoma primário do coração, no átrio esquerdo, com imuno-histoquímica compatível com sarcoma indiferenciado com metástase nos membros inferiores, que começou com deterioração da classe funcional e perda involuntária de peso, o que o levou a consultar o médico.

**Discussão.** Os sarcomas indiferenciados constituem uma patologia rara na literatura médica, encontrando apenas alguns relatos de casos que compartilham dados relacionados ao local da localização da lesão e aos sintomas clínicos dos pacientes. No entanto, aqui é revelado um caso estranho de metástase nos membros inferiores, que foi considerado após descartar a presença de forame oval permeável ou lesões pulmonares que sugerem uma sequência de migração tumoral diferente.

**Conclusões.** É uma patologia complexa, com mau prognóstico a longo prazo, que requer mais investigação e tratamento multifatorial com equipes multidisciplinares para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** sarcoma; neoplasias do mediastino; neoplasias; insuficiência cardíaca; cirurgia torácica.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de corazón son entidades extremadamente raras con incidencias reportadas en series de necropsias del 0.02%; de estas, solo entre el 15 % y el 20 % son de comportamiento maligno, lo que generalmente obedece a un tumor de tipo sarcoma (1).

Los sarcomas cardiacos se originan de células pluripotenciales mesenquimales y poseen un amplio rango de diferenciación celular por lo cual sus bases moleculares no son del todo claras (2). Dichos sarcomas ocurren tanto en hombres como en mujeres y, en términos generales, pueden desarrollarse en cualquier localización dentro del corazón, siendo un sitio frecuente de aparición el atrio izquierdo; sin embargo, cuando se localizan en el atrio derecho debe considerarse, como primera opción, que representen un proceso metastásico, excepto por el angiosarcoma el cual preferentemente se desarrolla en este sitio (2,3).

Usualmente, estas patologías permanecen asintomáticas hasta que logran un tamaño considerable que, por su localización en atrio izquierdo, desencadenan manifestaciones clínicas como la disnea con obstrucción al flujo hacia ventrículo izquierdo, por obstrucción de las venas pulmonares y congestión retrograda que produce hipertensión arterial pulmonar. En cuanto a las metástasis, lo usual es que esté

a distancia, especialmente en pulmón, riñón, hígado, glándulas suprarrenales y hueso (2,4).

El objetivo de este manuscrito es presentar un caso de una patología tumoral poco frecuente que, adicionalmente, se acompañó de otra lesión tumoral en miembro inferior, por lo cual, y debido a los antecedentes del paciente, se trataba de un tumor cardiaco maligno metastásico; lo anterior, hace de este un caso más infrecuente por el sitio de localización de la segunda neoplasia.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Reportamos el caso de un paciente masculino de 41 años, sin antecedentes médicos de importancia, quien decide asistir para atención médica por disnea de pequeños esfuerzos, de dos meses de evolución, y pérdida progresiva e involuntaria de aproximadamente ocho kilogramos.

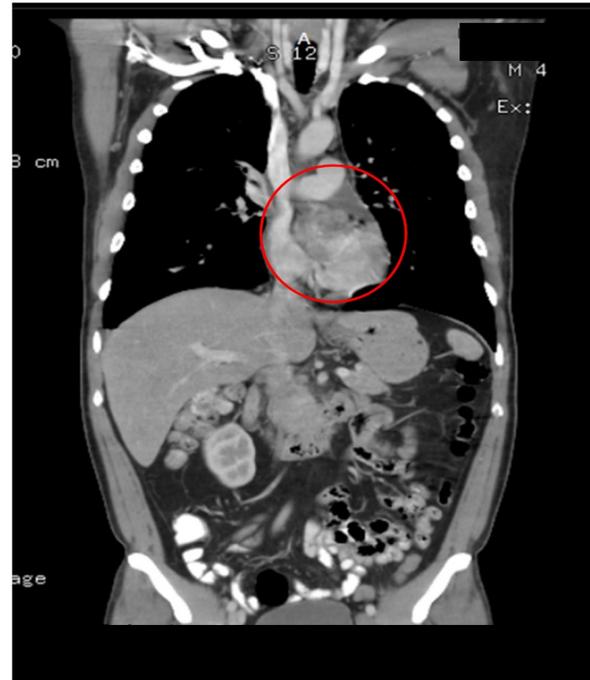
El paciente manifestaba que algunas actividades sencillas, como el subir las escaleras de su casa, le desencadenaban sensación de cansancio extremo que no guardaba relación con el nivel de actividad física realizado, teniendo en cuenta que él era una persona deportista con hábitos nutricionales vegetarianos y peso saludable. Había asistido ambulatoriamente a consulta médica con múltiples especialistas, incluyendo gastroenterología, donde se determinó que los síntomas no eran explicados por reflujo gastroesofágico,

ya que se trataban de un franco deterioro de la clase funcional, motivo por el cual el paciente fue remitido al servicio de urgencias. A su ingreso, el examen físico inicial evidenciaba temperatura de 36.8 °C, presión arterial en brazo izquierdo de 145/82 mmHg, oxigenometría de pulso del 95 %, frecuencia cardiaca en 87 latidos por minuto.

En el examen físico segmentario se identificó ingurgitación yugular, ruidos cardiacos rítmicos de baja intensidad, soplo sistólico, regurgitante grado II/VI, de predominio en foco mitral y crepitanancias en bases pulmonares. La tomografía contrastada reveló lesión ocupante de espacio en el atrio izquierdo que se extendía hasta la válvula mitral (Figura 1); por otra parte, la ultrasonografía cardiaca evidenció lesión tumoral que ocupaba el 95 % del atrio izquierdo, adherida al techo atrial, comprometiendo la llegada de las venas pulmonares izquierdas superior e inferior, presión pulmonar sistólica de 100 mmHg, aplanamiento del septum interventricular y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 60 %. Adicionalmente, el paciente manifestó sensación de masa en muslo derecho por lo cual se realizó ecografía encontrando masa hipoecoica, de aspecto sólido de 78 x 47x 97 mm, definida en el plano muscular, en la cara posteroexterna del muslo adyacente a la diáfisis proximal femoral. El usuario informó que en el 2015 le había sido extraída una masa de miembro inferior izquierdo que correspondía a un tumor fusocelular sarcomatoide. Se decidió

hospitalizar en unidad de cuidados intensivos por riesgo de muerte súbita y se iniciaron trámites de traslado a institución de mayor complejidad.

**Figura 1** Tomografía contrastada que evidencia masa en aurícula izquierda



En la nueva institución fue valorado por el departamento de cirugía cardiovascular, donde le realizaron estudios de extensión, en búsqueda de metástasis, y exámenes de laboratorio adicionales, gracias a lo cual se encontró alteración de la creatinina total, la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular (Tabla 1).

**Tabla 1** Exámenes de laboratorio realizados al paciente durante su ingreso al servicio de urgencias

EXAMEN	RESULTADO	EXAMEN	RESULTADO
Creatinina	0.90 mg/dL	C3 fracción complemento	1.79 g/L
Deshidrogenasa láctica	179 U/L	C4 fracción complemento	0.28 g/L
Fosfatasa alcalina	70 U/I	Anticuerpos anti LA/SSB	0.90 U/mL
Gama glutamil transferasa	16.3 U/I	Anticuerpos anti RNP	0.30 U/mL
Alanino aminotransferasa	20.3 U/I	Anticuerpos anti-RO/SSA	1.40 U/mL
Aspartato aminotransferasa	13.9 U/I	Anticuerpos anti-SM	1.30 U/mL
Anticuerpos DNA	Negativo	Anticuerpos C-ANCA y PANCA	Negativo
Anticuerpos anti-músculo liso	Negativo	Hemoglobina	13.0g/dL
CPK	209 U/I **	Leucocitos	8.030 mm <sup>3</sup>
Glicemia	91.95 mg/dL	Recuento plaquetario	342.000 mm <sup>3</sup>
Proteína C reactiva	56.81 mg/L **	Velocidad de sedimentación	34.0 mm/h **
Hormona tiro-estimulante	2.37 uUI/mL	Vitamina B12	280 pg/mL

Días después, el paciente fue llevado al quirófano donde, previa anestesia general, le practicaron esternotomía mediana y exposición intrapericárdica, resecando masa completa (Figura 2), con preservación de la válvula mitral. Se comprobó funcionalidad de la válvula mitral con ecocardiograma transesofágico, procediendo con el cierre por planos y enviando al paciente a recuperación, sin complicaciones luego de cuatro horas y 30 minutos de procedimiento.

En unidad de cardiointensivismo, se realizó ecocardiograma transtorácico posquirúrgico que reportó ventrículo izquierdo de dimensiones

conservadas, hipocinesia leve asincrónica septal, FEVI del 60 %, atrio izquierda sin visualización de material neoplásico en su interior, insuficiencia mitral II/IV y derrame pericárdico leve. El paciente continuó con tendencia a la mejoría y, luego de terminar plan de rehabilitación cardiopulmonar, fue dado de alta.

El reporte de patología de la lesión extirpada reveló a la microscopía lesión tumoral, constituida por células grandes con marcada atipia citológica, tipo osteoclasto like con hasta 3 mitosis por campo; componente inflamatorio constituido por plasmocitos, linfocitos reactivos alrededor de

**Figura 2** Masa resecada de aurícula izquierda

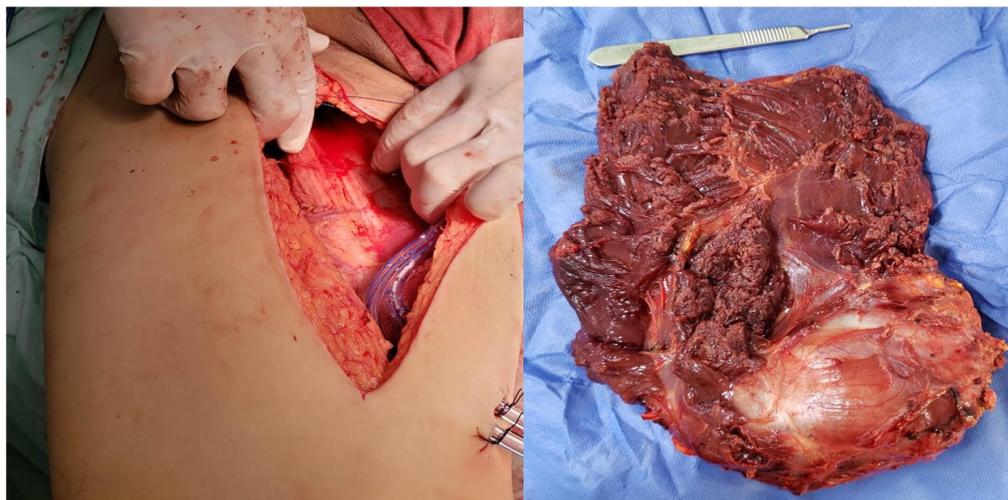


los vasos, con extensas áreas de necrosis tumoral. Índice de proliferación KI 67 del 40 %. Por hallazgos de inmunohistoquímica se determinó lesión compatible con sarcoma de alto grado indiferenciado, sin compromiso linfovascular.

En un tiempo quirúrgico posterior, se realizó resección de masa de muslo derecho (Figura 3),

la cual fue enviada a patología, desde donde se reportó sarcoma pleomórfico de alto grado, extensamente necrosado sin invasión linfovascular. En la actualidad, el paciente vive, con una buena clase funcional, en manejo concomitante por oncología para controles periódicos de la enfermedad metastásica.

**Figura 3** Masa resecada de miembro inferior derecho



## DISCUSIÓN

Se llevó a cabo una búsqueda en diferentes bases de datos, sin encontrar un caso similar con metástasis a miembros inferiores. Los sarcomas cardiacos suelen aparecer entre la tercera y quinta década de vida, como es el caso de este paciente; asimismo, se considera que su incidencia se subestima debido a que usualmente se reportan durante autopsias, ya que tienden a comprometer de forma abrupta la vida, presentándose con muerte súbita como consecuencia del daño cardiopulmonar ocasionado por el efecto de masa y obstrucción al flujo sanguíneo (1). Según la organización mundial de la salud, la distribución de los sarcomas de corazón por orden de frecuencia

es: en primer lugar, el angiosarcoma con el 37 % de los casos, seguido del sarcoma indiferenciado que se identifica hasta en el 24 % de las veces, el histiocitoma maligno fibroso del 11 % al 24 % y el porcentaje restante está dividido entre el leiomioma, el rhabdomioma, el fibrosarcoma y osteosarcoma (2).

El sarcoma indiferenciado, que para algunos autores comprende también al sarcoma pleomórfico y al histiocitoma fibroso maligno, se localiza generalmente en el atrio izquierdo con extensión a la válvula mitral, causando obstrucción del orificio valvular y afectación venocapilar pulmonar con hipertensión en estos vasos sanguíneos (5). Puede verse como una masa polipoide firme, de

color blanco nacarado con áreas de necrosis o hemorragia, además, a la histología se identifica un sarcoma de alto grado, con celularidad variable, pleomorfismo y alta tasa de mitosis (6).

El diagnóstico de esta patología es netamente histológico, sin embargo, el abordaje inicial se realiza con las imágenes diagnósticas, dentro de las cuales el ecocardiograma transtorácico es una excelente herramienta inicial que permite la identificación de la masa tumoral. Otras imágenes que ayudan a orientar mejor la localización del tumor son la ecocardiografía transesofágica, la tomografía contrastada y la resonancia magnética, las cuales ayudan a desarrollar el plan quirúrgico en estos pacientes (7,8).

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica de la lesión primaria y de las lesiones metastásicas; en algunos casos, se precisa de la ayuda con quimioterapia y radiación con fines paliativos, pues se trata de tumores de alto grado de malignidad con una alta frecuencia de recurrencia o metástasis a órganos como pulmón y cerebro principalmente (9). El pronóstico de estos pacientes suele ser malo, con supervivencia a 36 meses menor del 20 %; incluso, hay autores que afirman que en la actualidad no hay un centro con la suficiente experiencia en este tipo de tumores que permita una mejor evaluación de la supervivencia de estos individuos (3,10).

Los sarcomas metastásicos a corazón presentan, usualmente, lesiones en las cámaras derechas y se asocian a la vía de diseminación hematológica, como lo reporta en su caso Rivera et. al., cuando describe un sarcoma sinovial de pie con metástasis a ventrículo derecho (11). Sin embargo, en este caso el tumor de corazón se encontraba en el atrio izquierdo, sitio que coincide con el de aparición de los sarcomas primarios indiferenciados de corazón; adicionalmente, en los ecocardiogramas no se evidenciaba permanencia o permeabilidad del foramen oval interauricular, por lo cual se consideró una neoplasia primaria de corazón con metástasis por vía hematológica con siembras tumorales en ambos miembros inferiores; por esta razón, este caso no es comparable con otros en la literatura médica actual. Es imprescindible la presentación de este caso para invitar a investigadores a considerar los miembros inferiores como un sitio de metástasis de los sarcomas primarios de corazón, así como abrir el campo para dilucidar el mecanismo por el cual se dan este tipo de complicaciones.

## CONCLUSIONES

Los sarcomas indiferenciados de corazón son una forma rara de sarcoma, estos ocurren esporádicamente y en baja proporción en la población general. Estos tumores son agresivos y se tratan de forma ideal en un centro de cáncer con experiencia, con un enfoque multidisciplinario. El

pronóstico se asocia con el tamaño de la lesión, márgenes libres en el momento de la primera cirugía y presencia o no de metástasis. En este caso en particular, la lesión tumoral presentaba metástasis a miembro inferior, lo cual no fue posible contrastar con la literatura médica actual, lo que permitió considerar como posible vía de diseminación la hematológica, considerando que los ganglios circundantes se encontraban libres de tumor.

Las nuevas opciones de tratamiento van encaminadas a la detección precoz y determinación de terapias adyuvantes como la quimioterapia y la radiación.

### AGRADECIMIENTOS

A la institución de salud por permitir el acceso a la información y al paciente quien de manera voluntaria colaboró con la entrevista y dio su consentimiento informado para la publicación de la historia de su patología, respetando su autonomía y protegiendo sus datos personales.

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### FINANCIACIÓN

No se contó con financiación por parte de entidades externas.

### REFERENCIAS

1. Díaz-García J, Carrera-Patiño F, Aquino-Matus J, Tenorio E, Martínez H. Sarcoma indiferenciado primario de corazón. A propósito de un caso. *Rev Española Casos Clínicos en Med Interna*. 2019;4(1):6–9. <https://doi.org/10.32818/RECCMI.A4N1A3>
2. Bosson C, Mota J. Tumores primarios cardíacos y pericárdicos (Parte III): tumores cardíacos malignos. *Av Cardiol*. 2016;36(3):151–68.
3. Ogechukwu C, Christopher N, Christoph S, Etinosasere O, Jose B. The Insidious Cardiac Tumor: A Primary Left Atrium Intimal Cardiac Sarcoma in a Young Patient. *Case Reports Cardiol*. 2019;2019:4–7. <https://doi.org/10.1155/2019/7245676>
4. Vaitiekiene A, Vaitiekus D, Urbonaite L, Jankauskas A, Portacenko J, Lapinskas T, et al. Multidisciplinary approach to rare primary cardiac sarcoma: a case report and review. *BMC Cancer*. 2019;19(529):2–7. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5705-2>
5. Chaves A, Alvarado E, Dam C, Castillo O, Induni E, Méndez E, et al. Sarcoma Primario del Pericardio Reporte de Caso. *Rev CI EMed UCR*. 2018;8(1):1–6.

6. Fu X, Niu W, Li J, Kiliti AJ, Al-ahmadie HA, Gao SP, et al. Activating mutation of PDGFRB gene in a rare cardiac undifferentiated intimal sarcoma of the left atrium: a case report. 2017;8(46):81709–16. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20700>
7. Rodríguez A, Flores A, Estévez N, Bencomo L, Álvarez R, Zorio B. Tumor cardíaco primario maligno. A propósito de un caso. Rev Cuba Cardiología y Cirugía Cardiovasc. 2016;22(2):7–9.
8. Raphael K, Martínez A, Clements S, Isiadinso I. Role of Multimodal Cardiac Imaging. Texas Hear Inst J. 2019;46(1):28–31. <https://doi.org/10.14503/THIJ-16-5896>
9. Yufan W, Lynn M, Evertt M, Gregory S, Mark B, Kristen G. The impact of postoperative therapy on primary cardiac sarcoma. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2018;156(6):2194–203. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.127>
10. Murinello A. Angiosarcoma cardíaco: una neoplasia rara y de difícil diagnóstico Cardiac angiosarcoma: a rare neoplasia of difficult diagnosis. Salud(i)Ciencia 2014;20:394–8.
11. Rivera M, Chagolla M, Vargas A, López A, Martínez K. Sarcoma sinovial metastásico del ventrículo derecho. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Evid Med invest salud. 2016;9:179–82.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a horizontal gray band that spans the width of the image.

ISUB

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

### ALCANCE Y POLÍTICA EDITORIAL

La Revista Investigación en Salud de la Universidad de Boyacá (ISUB), es una publicación semestral arbitrada (modalidad doble ciego), la cual se encarga de publicar artículos científicos derivados de trabajos de investigación y/o académicos Nacionales e Internacionales con el fin de contribuir a aportar conocimientos del área de la salud, para la formación y actualización científica de sus lectores. La Revista está dirigida a profesionales, investigadores, docentes y estudiantes de Ciencias de la Salud.

#### LA REVISTA ESTÁ CONFORMADA DE LAS SIGUIENTES SECCIONES:

**1) Artículo de investigación científica y tecnológica.** Documento que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos terminados de investigación. La estructura generalmente utilizada contiene cuatro apartes importantes: introducción, metodología, resultados y conclusiones.

**2) Artículo de reflexión.** Documento que presenta resultados de investigación terminada desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico, recurriendo a fuentes originales.

**3) Artículo de revisión.** Documento resultado de una investigación terminada donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas, sobre un campo en ciencia o tecnología, con el fin de dar

cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de por lo menos 50 referencias.

**4) Artículo corto.** Documento breve que presenta resultados originales preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica, que por lo general requieren de una pronta difusión.

**5) 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 sistemática comentada de la literatura sobre casos análogos.

**6) Revisión de tema.** Documento resultado de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular.

**7) Cartas al editor.** 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.

**8) Editorial.** Documento escrito por el editor, un miembro del Comité Editorial o un investigador invitado sobre orientaciones en el dominio temático de la revista.

**9) Documento de reflexión no derivado de investigación.**

**10) Reseña bibliográfica.**

## PROCESO DE ELECCIÓN DE ARTÍCULOS

**Procedimiento para la elección de los artículos a incluir en la Revista Investigación en Salud:**

Los artículos remitidos a la Revista son revisados inicialmente por los miembros del Comité Editorial para verificar que cumplan con los elementos formales que se solicitan en las instrucciones a los autores. Si no cumple con los criterios, el documento no continúa el proceso de elección y se enviará al autor con las indicaciones necesarias.

Después del cumplimiento de los requisitos formales, el documento es enviado a dos evaluadores para la revisión. Los evaluadores deben ser expertos en el tema del artículo. Este proceso se

realiza de forma anónima y confidencial. Por esta razón, las partes no conocen las identidades del autor ni del revisor respectivamente y es el editor quien se encarga de la correspondencia entre ellos.

De acuerdo a los conceptos de los evaluadores, el Comité Editorial define si se publicará o no. En cualquiera de los casos se envía una carta al autor con los conceptos de los evaluadores.

Si en el proceso de evaluación del artículo es evaluado positivamente por un evaluador y negativamente por otro, se remite a un tercer evaluador y de acuerdo a su concepto se decide la inclusión del documento en la revista.

Cuando un artículo se acepta condicionado a cambios, los autores deben enviar la versión revisada y un escrito explicando los cambios efectuados producto de las recomendaciones de los pares. Si están en desacuerdo con alguna de ellas, deben explicarse los motivos.

Realizados los cambios por el autor, el Comité Editorial remite el documento a un corrector de estilo, luego el artículo es devuelto al autor para que dé su aprobación en un plazo no mayor de 8 días hábiles.

Todos los artículos que presenten investigaciones en seres humanos deben ceñirse a las normas éticas emanadas de la Declaración de Helsinki y de



la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Cuando se trate de investigaciones en animales, se debe tener en cuenta la Ley 84 de 1989 y hacer referencia explícita al uso de medidas apropiadas para minimizar el dolor. En cualquier caso, es indispensable tener la aprobación del Comité de ética en Investigación de la Institución donde se realizó el estudio. Se debe guardar la confidencialidad y anonimato de los pacientes.

### REMISIÓN DEL MANUSCRITO

El artículo debe ser remitido por correo electrónico con una declaración de originalidad, responsabilidad y cesión de derechos de copia del manuscrito, escaneada y firmada por todos los autores que conste que conocen y están de acuerdo con su contenido y que no ha sido publicado anteriormente en formato impreso o electrónico, que no se presentarán a ningún otro medio antes de conocer la decisión de la revista y que de ser aceptado para su publicación, los autores transfieren los derechos de copia en todas las formas y medios conocidos a la Universidad de Boyacá. En caso de no ser publicado el artículo, la Universidad de Boyacá accede a retornar los derechos enunciados a sus autores. Los conceptos de los trabajos son de total responsabilidad de los autores; ni la Revista Investigación en Salud ni la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Boyacá se responsabilizan por tales conceptos emitidos.

Cuando se utilizan tablas o figuras que no sean originales, los autores tienen la responsabilidad de obtener los permisos necesarios para reproducir cualquier material protegido por derechos de reproducción y adjuntar una carta original que otorgue ese permiso e incluir en el texto del manuscrito la fuente de donde se toma.

El documento y sus anexos deben ser remitidos por correo electrónico a la siguiente dirección:

**Revista Investigación en Salud**  
 Facultad de Ciencias de la Salud  
 Universidad de Boyacá  
 Tunja, Colombia  
 E-mail: revcis@uniboyaca.edu.co

### ORGANIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

La Revista se acoge al acuerdo sobre Requisitos Uniformes para preparar los manuscritos enviados a Revistas Biomédicas, elaborado por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas que se encuentran publicadas como “Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal” en (<http://www.icmje.org>). La versión en español se puede consultar en la Revista Panamericana de Salud Pública (Rev Panam Salud Pública 2004; 15:41-57) en: [http://journal.paho.org/index.php?a\\_ID=51](http://journal.paho.org/index.php?a_ID=51).



Los trabajos deben ser de máximo 20 páginas, en Microsoft Word®, tamaño carta a doble espacio. Tipo de letra Arial 12 puntos, con márgenes de 2,5 cm. en los cuatro lados. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho.

## 1. PÁGINA TITULAR

En la primera página debe aparecer el título del artículo (máximo 15 palabras), (en español e inglés) en el cual no deben incluirse acrónimos ni abreviaturas, también debe incluir nombres y apellidos de cada autor (en el orden en que deseen aparecer), la institución donde trabaja cada uno, título académico más alto, cargo y su afiliación a un grupo de investigación (si existiere), se debe incluir el nombre del autor responsable de la correspondencia con la dirección institucional completa, correo electrónico y número telefónico. Indicar el sitio exacto donde se requiere colocar las tablas y las figuras en el texto con la leyenda insertar aquí tabla o figura xx". Las figuras deben ser enviadas como archivos independientes en formato jpg o gif de buena resolución (mínimo 300 dpi). Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, estos no deben identificar al sujeto. En todos los casos los autores son responsables de obtener el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación.

**AUTORÍA:** Tal como se establece en los Requisitos Uniformes, para ser considerado como autor de un trabajo es indispensable haber realizado contribuciones sustanciales en todos los siguientes puntos: a) la concepción y diseño, o la adquisición de los datos e información, o al análisis e interpretación de los datos; b) planeación del artículo o la revisión de contenido intelectual importante; c) aprobación final de la versión a ser publicada.

En la **segunda página** debe ir el resto del manuscrito, con el siguiente contenido de acuerdo a cada tipo de artículo y encabezado por el título en negrilla.

## 2. RESUMEN Y (ABSTRACT)

El resumen debe ser estructurado incluir máximo 250 palabras y dividido en las siguientes secciones: (Introducción – Objetivo, métodos, resultados y conclusiones). Debe ser escrito en forma impersonal, sin referencias, abreviaturas. Se debe incluir una traducción en inglés del resumen (Summary); si el artículo fue escrito en idioma inglés u otro idioma se debe presentar en castellano.

## 3. PALABRAS CLAVE (KEY WORDS)

Se incluyen de 3 a 5 palabras clave a continuación del resumen; deben estar contenidas en la lista de DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) de Bireme para el resumen en castellano y en MeSH

(Medical Subjects Headings) para el resumen en inglés o Summary.

#### 4. CUERPO DEL TEXTO

Su desarrollo y esquema depende del tipo de trabajo y sección a la que van a ser destinados. El manuscrito debe ser conciso, debe evitarse el uso de modismos, regionalismos o cualquier variación idiomática. Las fórmulas y expresiones matemáticas deben estar de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades. No se aconseja el uso de abreviaturas excepto para unidades de medida. En caso de utilizar abreviaturas, siglas o acrónimos, la primera vez que se mencionen en el texto deben ir precedidas por las palabras completas que las originan. Cada párrafo basado en otros textos debe llevar su correspondiente citación siguiendo los requisitos de uniformidad para manuscritos sometidos a revistas biomédicas (Normas Vancouver). Ejemplos de este tipo de citación pueden ser encontrados en [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

A continuación se detallan los requisitos para cada tipo de artículo:

**Artículos originales:** El texto debe constar de los siguientes apartados siguiendo el "Formato IMRYD" Introducción, materiales y métodos, resultados y discusión. La extensión del texto no debe ser mayor a 20 *páginas* incluyendo la biblio-

grafía, las tablas y las figuras.

**Introducción:** Debe especificar el objetivo del trabajo, el resumen de la literatura del estado del arte. Se destacan los antecedentes teóricos y prácticos del estudio, alcances, limitaciones y la importancia y utilidad de los resultados.

**Materiales y métodos:** Se deben describir el tipo de estudio, la población sobre la que se ha hecho el estudio, el tamaño y el tipo de muestra, indicar en dónde se ha realizado el estudio, describir todas las técnicas y los elementos que se utilizaron durante la realización del trabajo. Debe incluirse el tipo de análisis estadístico. En esta sección es imprescindible mencionar las consideraciones éticas y la aprobación por el comité de ética de la institución.

**Resultados:** Se presentan en secuencia lógica en el texto; no se deben repetir en este los datos de las tablas o gráficos.

**Discusión:** Se presentan los aspectos relevantes del estudio, comparar los resultados con los otros estudios. Las conclusiones se establecen claramente, como respuesta del estudio a la pregunta de la investigación contenida en los objetivos, o la hipótesis.

**Artículo de Reflexión:** Consta de una introducción y el tema central que se desarrolla con respecto a



los apartados de la misma, estos deben aparecer como subtítulos sin numeración. La extensión del texto no debe ser mayor a 15 páginas incluyendo las referencias, las tablas y las figuras.

**Artículo de Revisión:** El texto debe constar de los siguientes apartados: a) **Introducción:** Especifica el objetivo del trabajo y resume las razones para su estudio u observación; b) **Metodología:** donde se indiquen las bases de datos consultadas, parámetros de búsqueda (palabras clave) y el período de tiempo establecido por el autor en lo referente a fechas de publicación de los artículos consultados c) **Conclusiones:** En donde se plasmen las ideas más relevantes de la revisión y la opinión del autor sobre el tópico expuesto. La extensión del texto no debe ser mayor a 20 páginas incluyendo las referencias, las tablas y las figuras. d) **Referencias:** El número de referencias no debe ser menor a 50.

**Reporte de caso:** Puede enmarcarse en los siguientes cuatro tipos de reporte de caso: *reporte de caso sin revisión de la literatura*, *reporte de caso con revisión de la literatura*, *reporte de una serie de casos* y *revisión sistemática de casos*. En general debe llevar la siguiente estructura: Título, resumen y abstract, palabras clave (5), introducción, presentación del caso, discusión, conclusiones y referencias bibliográficas. El autor debe especificar el tipo de reporte del caso que remite.

## 5. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Se incluirá un párrafo con los “descargos de responsabilidad” en donde se declaren los conflictos de interés y la información sobre fuentes de financiación, si estas existieron (por ejemplo aportes de Colciencias o del Banco de la República; Aportes de la industria farmacéutica, del proveedor de algún equipo, o implementos, etc.).

## 6. AGRADECIMIENTOS

Se incluirán contribuciones que necesiten agradecimiento, pero no justifiquen autoría, como por ejemplo el apoyo general dado por el director de un departamento. Otros ejemplos incluyen a consejeros científicos, revisores, recolectores de datos, etc.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

La Revista usa el “Estilo de Vancouver” para la citación de referencias bibliográficas. Las referencias se identifican con números arábigos, se enumeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto. Las referencias en el texto aparecerán como números entre paréntesis al finalizar la idea o texto que se requiere referenciar.



**DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD, GARANTÍAS Y CESIÓN DE DERECHOS DE COPIA**

Los autores del artículo (Título del manuscrito) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

certificamos haber revisado y convalidado el manuscrito y haber contribuido con el material científico e intelectual, análisis de datos y redacción y que ningún material contenido en el mismo está incluido en ningún otro manuscrito. Nos hacemos responsables de su contenido y aprobamos su publicación.

Declaramos que el manuscrito no se presentará a consideración de Comités de otras publicaciones, hasta tanto no obtengamos respuesta escrita de la decisión de publicación del artículo.

Dejamos constancia de haber obtenido consentimiento informado de los pacientes sujetos de investigación en humanos, de acuerdo con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, así como de haber recibido aprobación del protocolo por parte de los Comités Institucionales de Ética donde los hubiere.

Cedemos a la **REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD** los derechos de autor y propiedad intelectual, derechos de copia en todas las formas y medios conocidos. En caso de no ser publicado el artículo, la Universidad de Boyacá accede a retornar los derechos enunciados a los autores.

En constancia de lo anterior, se firma la declaración en la ciudad de \_\_\_\_\_ a los \_\_\_\_\_ días, del mes de \_\_\_\_\_, del año \_\_\_\_\_.

Nombre y apellidos	Firma	Tipo y núm. de documento de identidad
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a horizontal gray band that spans the width of the image. The gray band is composed of two parallel lines, creating a central channel where the circle is placed.

ISUB

## INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

### Scope and editorial policy

The Health Research Journal of the University of Boyacá, is a reviewed biannual publication (double-blind modality), which is in charge of publishing scientific articles derived from national or international research as well as academic works in order to provide further knowledge to the healthcare area, for the training and scientific updating of the readers. The journal is addressed to professionals, researchers, and health science field teachers and students.

#### THE JOURNAL IS COMPRISED OF THE FOLLOWING SECTIONS:

**1) Science and technological research article.**

This document displays in detail the original results of completed research projects. Generally, the structure that is used has four important aspects: introduction, methodology, results and conclusions.

**2) Reflection article.** This document displays the results of completed research project from an analytical, interpretative or critical approach from the author about a specific subject using original sources.

**3) Review article.** This document is the result of a completed research where the results of published and unpublished researches are analyzed, systematized and integrated about a field in science or technology, in order to give an account of the advances and the trends of development.

It is characterized by presenting a thorough literature review of at least 50 references.

**4) Short paper.** A brief document that displays preliminary or partial original results of a scientific or technological research which generally require prompt dissemination.

**5) Case report.** A brief document that displays the results of the study of a particular situation in order to make known the considered technical and methodological experiences in a specific case.

**6) Subject review.** This document is the result of the critical review of the literature of a particular subject.

**7) Letters to the editor.** Critical, analytical or interpretative positions, regarding the documents published in the journal, which in view of the Committee, represent an important contribution



to the discussion of the subject on the part of the scientific community.

**8) Editorial.** This is a document written by the editor, and a member of the Editorial Committee or guest researcher, about orientations in the thematic control of the journal.

**9) Discussion paper not derived from research.**

**10) Literature review.**

## ARTICLE SELECTION PROCESS

Procedure for the article selection to be included in the Health Research Journal:

- Articles submitted to the Journal are initially reviewed by members of the Editorial Committee to verify that they fulfill the formal elements requested in the instructions to the authors. If it does not fulfill the criteria, the document does not continue the selection process and it will be sent back to the author with the necessary indications.
- After the fulfillment of the formal requirements, the document is sent to two evaluators for its revision. The evaluators must be experts in the topic of the article. This process is done anonymously and confidentially. For this reason, the parties will not know the identities of the author or the reviewer respectively and the editor will be the person who handles the correspondence between them.
- According to the concepts of the evaluators, the Editorial Committee defines whether it will be published or not. In either case a letter is sent to the author with the concepts of the evaluators.
- If the article evaluation process is assessed positively by one evaluator and negatively by another, the article is referred to a third evaluator and according to his/her concept the inclusion of the document in the journal will be decided.
- When an article is accepted subject to change, authors must submit the revised version and a written statement explaining the changes made as a result of peer recommendations. If they disagree with any of them, the reasons must be explained.
- Once the changes have been made by the author, the Editorial Committee sends the document to a style proofreader, then the article is returned to the author for approval within a period of no more than 8 working days.

- All articles that perform research on human beings should follow the ethical norms emanating from the Declaration of Helsinki and resolution 8430 of 1993 from the Health Ministry of Colombia. In the case of animal research, it has to take into account the Law 84 of 1989 and make an explicit reference to the use of appropriate measures to minimize the pain. In any case, it is essential to have the approval of the Research Ethics Committee of the institution where the study was conducted. Confidentiality and anonymity of the patients should be kept.

### **SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT**

The article must be sent via e-mail with a declaration of originality, responsibility and copyright assignment manuscript, scanned and signed by all the authors in which they state that they are aware as well as they know and agree with its content and that it has not been previously published in printed or electronic format, which will not be submitted to any other means before knowing the decision of the journal and that if it is accepted for publication the authors transfer the copyright in all known ways and means to the University of Boyacá. In case of not being published the article, the University of Boyacá accedes to return the enunciated rights to its authors. The concepts of the paper are entirely the responsibility of the authors, neither the Research Journal

in Health nor the Faculty of Health Sciences of the University of Boyacá are responsible for such concepts issued.

When non-original tables or figures are used, authors are responsible for obtaining the necessary permissions to reproduce any copyrighted material and attach an original letter granting such permission and include in the text of the manuscript the source where it is taken from.

The document and its annexes must be sent via e-mail to the following address:

**Revista Investigación en Salud**  
 Facultad de Ciencias de la Salud  
 Universidad de Boyacá  
 Tunja, Colombia  
 E-mail: revcis@uniboyaca.edu.co

### **ORGANIZATION AND PRESENTATION OF THE ARTICLES**

The Journal accepts the agreement on Uniform Requirements for the preparation of manuscripts submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Directors of Medical Journals, which are published as "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal" at (<http://www.icmje.org>). The Spanish version can be consulted in the Pan-American Journal of Public Health (Rev Panam Salud Pública



2004; 15:41-57) in [http://journal.paho.org/index.php?a\\_ID=51](http://journal.paho.org/index.php?a_ID=51).

The papers must be 20 pages maximum, in Microsoft Word ®, letter size, double spacing. Arial 12 font, with margins of 2.5 cm on all four sides. All pages should be numbered in the lower right corner.

## 1. TITLE PAGE

On the first page, the title of the article should appear (maximum 165 characters) (in English and Spanish) in which acronyms and abbreviations should not be included, it must also include names and last names of each author (in the order in which they wish to appear), authors appear only with their institutional affiliation, without position or academic titles. Full details of the author responsible for the correspondence must be included: name, last names, address, telephone, fax and e-mail address.

**AUTHORSHIP:** As established in the Uniform Requirements to be considered as author of a paper, it is essential to have made substantial contributions in all of the following aspects:

a) The conception and design, the acquisition of the data and information, or the analysis and interpretation of the data.

b) Article planning or revision of important intellectual content.

c) Final approval of the version to be published.

The **second page** should include the rest of the manuscript, with the following content according to each type of article and headed by the bold title.

## 2. ABSTRACT

The abstract should be structured in a maximum of 250 words and divided into the following sections: (Introduction - Objective, methods, results and conclusions). It must be written using an impersonal language, without references or abbreviations. An English translation of the summary should be included; If the article was written in English or another language, it must also be presented in Spanish.

## 3. KEYWORDS

5 to 10 key words should be included following the abstract; they must be included in the list of DeCS (Health Sciences Descriptors) from BIREME for the abstract in Spanish and in MeSH (Medical Subjects Headings) to the abstract (or summary) in English.

#### 4. BODY OF THE TEXT

Its development depends on the type of work and section which is going to be delivered. The writing must be concrete, it should avoid using idioms, regionalisms or any language variation. The formulas and mathematical expressions should be in accordance with the International System of Units. It is not recommended to use abbreviations, except for the measurement units. In case of using abbreviations, initials or acronyms, the first time mentioned in the text they must be placed before by the complete words that originated them. Each paragraph is based on the text and it has to be quoted following the consensus requirements for writings submitted to biomedical magazines (Vancouver Norms). Examples of this type of quoting can be found in [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

The requirements are detailed for each type of article hereunder:

**Original Articles:** The text must have the following sections, in accordance to the "IMRYD format" (Introduction, Methods, Results and Discussion). The length of the text must not exceed 20 pages, including the references, tables and figures.

**Introduction:** It must specify the objectives of the paper, the summary of state of the art. It

should highlight the theoretical and practical background of the study, reaches, limitations, the importance, and the utility of the results.

**Material and methods:** The paper must describe the type of study, the population upon which the study was made, the size and type of the sample, indicating where the study has been done, describing all the techniques and the elements used along the development of the work. The type of statistical analysis must be included. In this section, it is essential to mention the ethical considerations and the approval from the Ethical Committee of the institution.

**Results:** Those must be presented in a logical sequence in the text; the tables and graphics must not be repeated.

**Discussion:** It must should include the relevant aspects of the study, comparing the research results with other studies. The conclusions are clearly established as an answer to the research question included in the objectives or the hypothesis.

**Reflection Article:** It consists of an introduction and the main topic developed taking into account its sections, those should appear as subtitles without numbering. The length of the text must not be over 15 pages, including the references, charts and figures.



**Review Article:** The text must have the following sections: a) Introduction: It specifies the paper objective and it summarizes the reasons for its study or observation. b) Methodology: where it should be indicated the consulted databases, the search parameters (keywords) and the time established for the author regarding publishing dates of the articles consulted. c) Conclusions: Where the most relevant ideas of the review and the author's opinion on the topic are presented. The length of the text should not exceed 20 pages including references, tables and figures. d) References: The number of references should not be less than 50.

**Case Report:** The following four types of case report can be included: case report without literature review, case report with literature review, report of a series of cases and systematic review of cases. In general, it should have the following structure: Title, abstract, keywords (5), introduction, and presentation of the case, discussion, conclusions and references. The author must specify the type of report of the case.

## 5. DECLARATION OF CONFLICTS OF INTEREST

The paper should include a paragraph with the "disclaimers" where the conflicts of interest and information on sources of financing are declared, if they existed (for example, contributions from

Colciencias or Banco de la República; Contributions from the pharmaceutical industry, from the supplier of any equipment or implements, etc.).

## 6. ACKNOWLEDGMENTS

It should include contributions that need appreciation, but that do not justify the authorship, such as the general support given by the director of a department. Other examples include scientific advisors, reviewers, data collectors, etc.

## 7. REFERENCES

The journal uses the "Vancouver Style" for quoting references. References are identified with Arabic numbers; they are listed according to the order of quotations in the text. The references in the text will appear as numbers in brackets at the end of the idea or text that is required to reference.

Here are some examples for the style of the references, following the norms of Vancouver.

**Scientific journal:** The appropriate way of quoting scientific journals is the following. The order of data, spaces and punctuation must be taken into account.

Authors (first last name followed by the initials of the name). Title. Abbreviation of the magazine. Year; Volume: start page-end page. [Http://dx.doi.org/](http://dx.doi.org/)



When there are more than six authors, the first six authors are listed and followed by “et al”.

**Book or document:** The order of data, spaces and punctuation must be taken into account.

Authors (first last name followed by the initials of the name). Title. Edition (where it concerns). City of publication: editorial; year. Page-end page the total number of pages.

**Chapter of book or document:** The order of data, spaces and punctuation must be taken into account.

Authors (first last name followed by the initials of the name). Title of chapter. In: author of the book, publishers. Title of the book. Edition (where it concerns). City of publication: editorial; year. Home page-final page.

**Documents on web pages:** The order of data, spaces and punctuation must be taken into account.

Authors (first last name followed by the initials of the name). Title. Date of consultation: day, month, year. Available in: exact page where the document opens.

## 8. TABLES AND FIGURES

Tables and figures should be sent as independent files in good resolution in JPG or GIF format (minimum 300 dpi), each one should have a title at the upper section and if this is the case, annotations at the bottom. Indicating the exact place where it is required to place the tables and figures in the text with the legend “insert table or figure xx here”. If photographs or patient data are reproduced, they should not identify the individual. In all cases, the authors are responsible for obtaining the written informed consent form of the patient that authorizes its publication, reproduction and disclosure.

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is superimposed on a horizontal gray band that spans the width of the image. The gray band is composed of two parallel lines, creating a central channel where the circle is placed.

ISUB



**DECLARATION OF ORIGINALITY, ETHICS, GUARANTEES AND COPYRIGHT TRANSFER.**

The authors of this article (Title of the manuscript) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_,  
 certify to have revised, validated the manuscript, contributed to the scientific and intellectual material, data analysis and edition. In addition, we certify that none of the material in the document is included in any other manuscript. We are held responsible for its content and we approve its publication.

We stated that the manuscript will not be submitted for consideration to other publication committees, until there is a written response regarding the decision of the article publication.

We leave a written record that an informed consent was obtained from patients as human research subjects in accordance with the ethical principles embodied in the Declaration of Helsinki as well as having received the protocol approval of the Institutional Ethics Committee, if applicable.

We give the HEALTH RESEARCH JOURNAL the copyright and intellectual property, the right to copy in all its forms and means. In the event that the article was not to be published, Universidad de Boyacá assents to return the aforementioned rights to the authors.

As evidence of the above, this declaration is signed in the city/town of \_\_\_\_\_  
 on (date) \_\_\_\_\_.

Name and last name	Signature	Type of document and number
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a horizontal gray band that spans the width of the image.

ISUB

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

### ESCOPO E POLÍTICA EDITORIAL

A Revista Pesquisa em Saúde da Universidade de Boyacá (ISUB), é uma publicação semestral arbitrada (modo duplo-cego), responsável pela publicação de artigos científicos resultantes de trabalhos de investigação e/ou acadêmicos nacionais e internacionais, visando contribuir para proporcionar conhecimentos na área da saúde e para a formação e atualização científica dos seus leitores. A Revista é dirigida a profissionais, pesquisadores, docentes e estudantes de Ciências da Saúde.

#### A REVISTA É COMPOSTA PELAS SEGUINTE SEÇÕES:

Caracteriza-se por apresentar uma cuidadosa revisão bibliográfica de pelo menos 50 referências.

**1) Artigo de investigação científica e tecnológica.** Documento que apresenta, em detalhes, os resultados originais de projetos de pesquisa concluídos. A estrutura geralmente utilizada contém quatro seções importantes: introdução, metodologia, resultados e conclusões.

**4) Artigo curto.** Um breve texto que apresenta resultados originais preliminares de uma investigação científica ou tecnológica, que geralmente necessitam de uma difusão imediata.

**2) Artigo de reflexão.** Documento que apresenta resultados de pesquisas concluídas a partir de uma perspectiva analítica, interpretativa ou crítica do autor, sobre um tema específico, recorrendo as fontes originais.

**5) Relato de caso.** Documento que apresenta os resultados de um estudo sobre uma situação particular, a fim de divulgar as experiências técnicas e metodológicas consideradas em um caso específico. Inclui uma revisão sistemática da literatura sobre casos análogos.

**3) Artigo de revisão.** Documento que resulta de uma pesquisa finalizada onde são analisados, sistematizados e integrados os resultados de pesquisas publicadas ou não, em um campo da ciência ou tecnologia, a fim de explicar os progressos e as tendências de desenvolvimento.

**6) Revisão de tema.** Um documento resultante de uma revisão crítica da literatura sobre um tema específico.

**7) Cartas ao editor.** Posições críticas, analíticas ou interpretativas sobre os documentos publicados na revista, que, na opinião do Conselho



Editorial, constituem um aporte importante à discussão do tema por parte da comunidade científica de referência.

**8) Editorial.** Documento escrito pelo editor, um membro do comitê editorial ou um pesquisador convidado sobre orientações no domínio temático da Revista.

**9) Documento de reflexão não derivado de investigação.**

**10) Nota bibliográfica.**

## PROCESSO DE SELEÇÃO ARTIGOS

**Procedimento para a seleção de artigos para incluir na Revista Pesquisa em Saúde:**

- Os artigos submetidos à revista são inicialmente examinados pelo Comitê Editorial para a verificação da conformidade com os elementos formais solicitados nas instruções aos autores. Se o artigo não cumprir os critérios, o documento não continua o processo de seleção e é enviado para o autor com as informações necessárias.
- Depois de verificados os requisitos formais, o documento é enviado a dois avaliadores para análise. Os avaliadores devem ser especialistas no assunto do artigo. Este processo é

feito de forma anônima e confidencial. Por esta razão, as partes não conhecerão a identidade do autor ou revisor, respectivamente, e é o editor que trata da correspondência entre eles.

- De acordo com os conceitos dos avaliadores, o Comitê Editorial define se o trabalho é ou não publicado. Em ambos os casos é enviada uma carta ao autor com os conceitos dos avaliadores.
- Se no processo de avaliação o artigo for avaliado positivamente por um avaliador e negativamente pelo outro, é remetido a um terceiro avaliador e de acordo com o seu conceito é decidida a inclusão ou não do artigo na Revista.
- Quando um artigo é aceito sujeito a alterações, os autores deverão enviar a versão corrigida e uma carta explicando as alterações feitas, dadas as recomendações dos pares. Se os autores não concordarem com qualquer uma delas, deverão explicar as razões.
- Depois de realizadas as alterações pelo autor, o Comitê Editorial remete o documento a um revisor de estilo, em seguida, o artigo é devolvido ao autor para a sua aprovação em não mais que 8 dias úteis.

- Todos os artigos que apresentem pesquisas em seres humanos devem aderir aos padrões éticos da Declaração de Helsinki e da resolução 8430 de 1993 do Ministério da Saúde da Colômbia. No caso das pesquisas com animais, deve ser considerada a Lei 84 de 1989 e fazer-se referência explícita ao uso de medidas adequadas para minimizar a dor. Em qualquer caso, deve haver aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o estudo foi realizado. Deve-se manter a confidencialidade e anonimato dos pacientes.

### **SUBMISSÃO DO MANUSCRITO**

O artigo deve ser enviado por e-mail com uma declaração de originalidade, responsabilidade e transferência de direitos de cópia do manuscrito, digitalizada e assinada por todos os autores afirmando que eles conhecem e concordam com o seu conteúdo e que este não foi publicado anteriormente nem impresso nem em formato eletrônico, que não será submetido a qualquer outro meio antes de conhecer a decisão da Revista, e que caso seja aceito para publicação, os autores transferirão os direitos de cópia em todas as formas e meios conhecidos para a Universidade de Boyacá. Caso o artigo não seja publicado, a Universidade de Boyacá aceita retornar os direitos enunciados aos seus autores. Os conceitos dos trabalhos são de exclusiva responsabilidade dos autores. Nem a revista Pesquisa em Saúde nem a Faculdade de

Ciências da Saúde da Universidade de Boyacá são responsáveis por tais conceitos emitidos.

Quando são utilizadas tabelas ou figuras que não são originais, os autores são responsáveis pela obtenção de permissão para reproduzir qualquer material protegido por direitos de reprodução e deverão anexar uma carta original de concessão dessa autorização e incluir no texto a fonte de onde foi retirado.

O documento e os seus anexos devem ser enviados por e-mail para o seguinte endereço:

#### **Revista Pesquisa em Saúde**

Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade de Boyacá  
Tunja, Colômbia  
E-mail: revcis@uniboyaca.edu.co

### **ORGANIZAÇÃO E APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS**

A Revista se baseia no acordo sobre Requisitos Uniformes para manuscritos submetidos às Revistas Biomédicas, preparado pelo Comité Internacional de diretores de Revistas médicas, que encontram-se publicados como "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal" em (<http://www.icmje.org>). A versão em espanhol está disponível na Revista Panamericana de Salud Pública (Rev Panam Saúde Pública 2004;



15: 41-57) em [http://journal.paho.org/index.php?a\\_ID=51](http://journal.paho.org/index.php?a_ID=51).

Os trabalhos devem ser no máximo 20 páginas, Microsoft Word®, tamanho carta e espaço duplo. Tipo de letra Arial 12 pontos, com margens de 2,5 cm em todos os quatro lados. Todas as páginas devem ser numeradas no canto inferior direito.

## 1. PÁGINA TITULAR

A primeira página deve conter o título do artigo (máximo de 165 caracteres) (em Espanhol e Inglês), sem acrônimos nem abreviaturas. Também deve incluir nomes de cada um dos autores (na ordem em que se deseja que apareça), os autores aparecem apenas com filiação institucional, sem mencionar graus acadêmicos. Devem-se incluir dados completos do autor responsável pela correspondência: nome, endereço, telefone, fax e endereço de e-mail.

**AUTORIA:** Conforme estabelecido nos Requisitos Uniformes, para ser considerado o autor de um trabalho é necessário ter feito contribuições substanciais em todos os seguintes pontos:

a) concepção e projeto, ou a aquisição de dados e informações, ou análise e interpretação dos dados.

b) planejamento ou revisão de conteúdo intelectual importante do artigo.

c) aprovação final da versão a ser publicada.

A **segunda página** deve conter o resto do manuscrito, com o seguinte conteúdo de acordo com cada tipo de artigo e com o título em negrito no cabeçalho.

## 2. SUMÁRIO E (ABSTRACT)

O resumo deve ser estruturado de forma a incluir menos de 250 palavras e dividido nas seguintes seções: (Introdução - Objetivo, métodos, resultados e conclusões). Deve ser escrito de forma impessoal, sem referências, nem abreviaturas. Deve-se incluir uma tradução em Inglês do resumo (Summary); se o artigo foi escrito em Inglês ou outra língua o resumo deve ser apresentado em castelhano.

## 3. PALAVRAS-CHAVE (KEY WORDS)

Incluem-se 5 a 10 palavras-chave depois do sumário; Elas devem estar contidas na lista dos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) de Bireme para o resumo em castelhano e em MeSH (Medical Subject Headings) para o resumo em inglês ou Summary.

#### 4. CORPO DO TEXTO

O seu desenvolvimento e formato depende do tipo de trabalho e a seção para a qual será destinada. O manuscrito deve ser conciso, evitando-se o uso de modismos, regionalismos ou qualquer variação linguística. As fórmulas e expressões matemáticas devem concordar com o Sistema Internacional de Unidades. O uso de abreviaturas não é recomendado, exceto para as unidades de medição. Em caso de uso de abreviaturas, siglas e acrônimos, a primeira vez em que são mencionados no texto devem ser precedidas pelas palavras completas que lhes dão origem. Cada parágrafo com base em outros textos deve apresentar a citação correspondente seguindo os requisitos de uniformidade para manuscritos submetidos às revistas biomédicas (Normas de Vancouver). Exemplos deste tipo de citação podem ser encontrados em [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Os requisitos para cada tipo de artigo são os seguintes:

**Artigos originais:** O texto deve ser composto pelas seguintes seções seguindo o "Formato IMRYD": Introdução, materiais e métodos, resultados e discussão. O texto não deve exceder 20 páginas, incluindo a bibliografia, tabelas e figuras.

**Introdução:** Deve especificar o objetivo do trabalho, o resumo do estado da arte. Destacam-se os antecedentes teóricos e práticos do estudo, o escopo, as limitações e a importância e utilidade dos resultados.

**Materiais e métodos:** Deve descrever o tipo de estudo, a população em que se fez o estudo, o tamanho e tipo de amostra, indicar o local em que o estudo foi conduzido, descrever todas as técnicas e elementos que foram usados durante a execução do trabalho. Deve ser incluído o tipo de análise estatística. Nesta seção é essencial mencionar as considerações éticas e aprovação do comitê de ética da instituição.

**Resultados:** Apresentados em sequência lógica no texto; não devem ser repetidos nesta seção os dados das tabelas ou gráficos.

**Discussão:** Os aspectos relevantes do estudo são apresentados. Os resultados são comparados com outros estudos. As conclusões são estabelecidas claramente em resposta à pergunta da investigação contida nos objetivos ou na hipótese.

**Artigos de reflexão:** Este tipo de artigo é composto por uma introdução e um tema central que se desenvolve com relação aos conteúdos do mesmo, os quais devem aparecer como subtítulos



sem numeração. O texto não deve exceder 15 páginas incluindo referências, tabelas e figuras.

**Artigo de revisão:** O texto deve ser composto pelas seguintes seções: a) Introdução: especifica o objetivo do trabalho e resume as razões para o seu estudo ou observação; b) Metodologia: indica os bancos de dados consultados, os parâmetros de busca (palavras-chave) e o período de tempo estabelecido pelo autor em relação às datas de publicação dos artigos consultados; c) Conclusões: onde são apresentadas as ideias mais importantes da revisão e a opinião do autor sobre o tema exposto. A extensão do texto deve ser maior que 20 páginas incluindo referências, tabelas e figuras. d) Referências: O número de referências não deve ser inferior a 50.

**Relato de caso:** Pode ser enquadrado nos seguintes quatro tipos de relatório: relato de caso sem revisão da literatura, relato de caso com revisão da literatura, relatório de uma série de casos e revisão sistemática de casos. No geral, deve conter a seguinte estrutura: Título, resumo e abstract, palavras-chave (5), introdução, apresentação do caso, discussão, conclusões e referências bibliográficas. O autor deve especificar o tipo de relato de caso a que se refere.

## 5. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Um parágrafo será incluído com “renúncias de responsabilidade”, onde são declarados os conflitos de interesse e informação sobre fontes de financiamento, caso tenham existido (por exemplo, contribuições de Colciencias ou o Banco da República; Contribuições da indústria farmacêutica, de um fornecedor de equipamentos ou implementos etc).

## 6. AGRADECIMENTOS

Poderão ser incluídas contribuições que precisem ser reconhecidas, mas que não justificam autoria, como por exemplo o apoio geral dado pelo diretor de um departamento. Outros exemplos incluem consultores científicos, revisores, coletores de dados, etc.

## 7. REFERÊNCIAS

A revista utiliza o “Estilo Vancouver” para citar referências bibliográficas. As referências são identificadas com números arábicos e são listadas de acordo com a ordem de apresentação das citações no texto. As referências no texto aparecem como números em parênteses ao final da ideia ou texto que deseja ser referenciado. A seguir são apresentados alguns exemplos para o estilo de referências seguindo as normas de Vancouver.



**Revista científica:** a maneira correta de citar revistas científicas é a seguinte. Devem ser considerados a ordem dos dados, espaços e sinais de pontuação:

Autores (sobrenome seguido pelas iniciais do nome). Título. Abreviatura da revista. Ano; Volume: página inicial-página final. <http://dx.doi.org/>

Quando existem mais de seis autores, lista-se os primeiros seis autores seguido por et al.

**Livro ou documento:** devem ser considerados a ordem dos dados, espaços e pontuação:

Autores (sobrenome seguido pelas iniciais do nome). Título. Edição (quando aplicável). Cidade da publicação; Editora; ano. página inicial-página final ou o número total de páginas.

**Capítulo de livro ou documento:** devem ser considerados a ordem dos dados, espaços e pontuação:

Autores (sobrenome seguido pelas iniciais do nome). Título do capítulo. Autor do livro, editores. Título do livro. Edição (quando aplicável). Cidade da publicação; Editora; ano. página inicial-página final.

**Documentos páginas da web:** devem ser considerados a ordem dos dados, espaços e pontuação:

Autores (sobrenome seguido pelas iniciais do nome). Título. Data de consulta: dia, mês, ano. Disponível em: Página exata onde o documento pode ser consultado.

## 8. TABELAS E FIGURAS

As tabelas e figuras devem ser enviadas em arquivos separados em formato jpg ou gif de boa resolução (mínimo de 300 dpi), cada uma deve ter um título na parte superior e se for o caso anotações na parte inferior. Indicar o ponto exato onde é requerido colocar as tabelas e figuras no texto, com a legenda inserir aqui a tabela ou figura xx. Se fotografias ou dados de pacientes forem reproduzidos, eles não devem identificar o sujeito. Em todos os casos os autores são responsáveis pela obtenção do consentimento informado escrito do paciente autorizando a sua publicação, reprodução e divulgação.

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a background of two horizontal gray bands that intersect at the circle's center.

ISUB



REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ  
ISSN: 2389-7325

## DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE, ÉTICA, GARANTIAS E CESSÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Os autores do artigo (título do manuscrito) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
certificamos ter verificado e validado o manuscrito e ter contribuído com o material científico e intelectual, análise de dados e redação e que qualquer material nele contido não está incluído em qualquer outro manuscrito. Nós somos responsáveis por seu conteúdo e aprovamos sua publicação.

Nós declaramos que o manuscrito não será submetido à consideração de comitês de outras publicações, até que se obtenha resposta escrita da decisão de publicação deste artigo.

Registramos constância de ter obtido consentimento informado dos pacientes sujeitos de pesquisa em humanos, de acordo com os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki, bem como de ter recebido a aprovação do protocolo pela Comissão de Ética Institucional, onde houver.

Cedemos à REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD os direitos de autor e propriedade intelectual e direitos de cópia em todas as formas e meios conhecidos. No caso de o trabalho não ser publicado, a Universidade de Boyacá devolve os direitos previstos para os autores.

Em testemunho do anterior, a declaração foi assinada na cidade de \_\_\_\_\_ no dia \_\_\_\_\_ do mês de \_\_\_\_\_, do ano de \_\_\_\_\_.

Nome completo	Assinatura	Tipo e número do documento de identidade
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

*Por favor, envie este documento assinado e digitalizada junto com o artigo.*

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is set against a background of two horizontal gray bands that intersect at the center of the circle.

ISUB

ÍNDICE DE ARTÍCULOS PUBLICADOS (2014-2019/1)  
INDEX OF ARTICLES PUBLISHED (2014-2019/1)  
ÍNDICE DE ARTIGOS POSTADOS (2014-2019/1)



**REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.**  
**UNIVERSIDAD DE BOYACÁ**  
**ISSN: 2389-7325 - Enero - Junio de 2014**

**EDITORIAL**

*Sandra Helena Suescún Carrero*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

**Efectividad de la tos en pacientes neuromusculares del hospital San Rafael, Tunja, Colombia.**

Effectiveness of cough in patients with neuromuscular disease in the Hospital San Rafael of Tunja

*María del Pilar Rojas Laverde, Marcela América Roa Cubaque, Adriana Sofía Valero Ortiz*

**Impacto de la separación materna durante la lactancia sobre el tamaño del cerebro y en otros aspectos morfofisiológicos.**

Impact of maternal separation during nursing on brain size and on GABA-Areceptor immunoreactivity

*Jenny Patiño, Laura Corredor, Zulma Dueñas*

**Efecto de la degradación post mórtem sobre la detección inmunohistoquímica de antígenos en el cerebro de ratón.**

Effect of postmortem degradation on the immunohistochemical detection of antigens in the mouse brain

*Jeison Alexander Monroy-Gómez, Orlando Torres-Fernández*

**Actividad antibacteriana de extractos de Gnaphalium polycephalum Michx contra S. aureus, E. coli y P. aeruginosa.**

Antibacterial activity of Gnaphalium polycephalum Michx extracts against Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa

*Román Yesid Ramírez Rueda, Diana Natalia Mojica Ávila*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

**Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta**

Physiological interaction erythropoietin hormone connection with exercise in moderate and high altitude

*Martha Inés Bernal, Shiley Cruz Rubio*



## REPORTE DE CASO

### **Patella en guijarro como variación anatómica: reporte de un caso y revisión de la literatura.**

Patella (kneecap) in pebble- shape as an anatomical variation: case report and literature review

*Myriam Sofía Buitrago Walteros, Martha Inés Bernal*

## REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325 - Julio - Diciembre de 2014

## EDITORIAL

### **Investigación en pregrado, semilleros de investigación y creación del SemiLAC.**

*Alfonso J. Rodríguez-Morales, Andrés Felipe López*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### **Calidad del sueño de los estudiantes de la Facultad de Salud de la Universidad Santiago de Cali en el año 2013.**

Quality of sleep in students from Universidad Santiago de Cali's Health Faculty

*Anisbed Naranjo Rojas, Helmer Zapata, Angélica María Díaz Mina, Nathaly Ramírez, Leidy Montero*

### **Norovirus y coinfección con parásitos intestinales en pacientes con diarrea en el Hospital San Rafael de Tunja, Colombia.**

Norovirus and coinfection with parasites in patients with diarrhea at Hospital San Rafael, Tunja, Colombia

*Claudia Patricia Jaimes-Bernal, Román Yesid Ramírez-Rueda, Marta Beatriz Rodríguez-Mesa*

### **Ejercicio terapéutico para desarrollar cambios posturales en estudiantes universitarios.**

Therapeutic exercise for developing postural changes in university students

*Yudy Alexandra Rondón-Villamil*

### **Evaluación de la orientación empática en estudiantes de medicina de la Universidad de Boyacá.**

Empathic assessment guidance in medical students of the University of Boyacá

*Iván Mauricio García, Amanda Elizabeth García*

### **Staphylococcus aureus resistente a meticilina en estudiantes de Bacteriología y Laboratorio Clínico.**

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus from students of Bacteriology and Clinical Laboratory.

*Diana Paola López-Velandia, Viviana Alexandra Benítez-Matallana, Jenny Carolina Hernández-Barrera, Román Yesid Ramírez-Rueda, Adriana María Pedraza-Bernal.*

**Prevalencia de sobrepeso, obesidad, comportamientos alimentarios y de actividad física en estudiantes Universitarios - Boyacá 2013.**

Prevalence of overweight, obesity, behaviour food and physical activity in college students - Boyacá 2013

*Martha Inés Farfán Briceño, Graciela Olarte Rueda*

**Prevalencia de lesiones músculo-esqueléticas en docentes de odontología de una Universidad de Bogotá. año 2013.**

Prevalence skeletal muscle injury in teaching of dentistry University of Bogotá. year 2013

*Luz Amanda Malagón Fajardo, Oscar Fernando Murillo Pintor, Yeily Isabel Thomas Alvarado, Edgar Antonio Ibáñez Pinilla*

**ARTÍCULOS DE REFLEXIÓN**

**Simulación clínica en la mediación pedagógica y su relación con la práctica clínica.**

Clinical simulation on the pedagogical mediation and its relationship to clinical practice

*Ninfa Lilia Ruda-Rodríguez*

**REPORTE DE CASO**

**Divertículo del íleo o de Meckel: descripción de un caso anatómico.**

Ileal diverticulum (Meckel): Anatomical description of a case

*Nohora Sánchez-Capacho*

**REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD. UNIVERSIDAD DE BOYACÁ**

**ISSN: 2389-7325 - Enero - Junio de 2015**

**EDITORIAL**

**Crisis de la profesión del docente universitario.**

*Jorge Enrique Correa-Bautista*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

**Factores de riesgo para infección respiratoria aguda en los barrios Ciudad Jardín y Pinos de Oriente, Tunja, Colombia.**

Risk factors for acute respiratory infection in the neighborhoods Ciudad Jardín and Pinos de Oriente, Tunja, Colombia

*Sandra Patricia Corredor, Flor Ángela Umbacía, Carolina Sandoval, María del Pilar Rojas*



## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

**Consumo de sustancias psicoactivas legales e ilegales, factores de protección y de riesgo: estado actual.**

Consumption of legal and illegal psychoactive substances, factors of protection and risk: State of the art

*Paola Barreto, Mónica Patricia Pérez, Marcela América Roa, Astrid Paola López, Guiomar Haydee Rubiano*

## REPORTE DE CASO

**Origen alto de la arteria radial y la ulnar: reporte de caso y revisión bibliográfica.**

Origin of high radial artery and ulnar: case report  
*Miguel Andrés Vertel, Martha Inés Bernal, Iván Darío Castro*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN DE TEMA

**La vitamina A: reguladora de la espermatogénesis.**

Vitamin A: regulator of spermatogenesis  
*Laura Ximena Ramírez, Carlos Fernando Prada-Quiroga*

**REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.  
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ**

**ISSN: 2389-7325 - Julio - Diciembre de 2015**

## EDITORIAL

**¿Por qué hablamos, aún, de sexualidad “humana”?**

*Francisco Juan José Viola*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

**Actividad física y función cognitiva: una comparación en dos grupos de adultos mayores, un estudio piloto.**

Physical activity and cognitive function: A comparison of two groups of older adults, a pilot study  
*Mayra Johanna Gualdrón, Jenny Carolina Valencia, Angélica María Monsalve, Jorge Enrique Correa-Bautista*

**Caracterización fenotípica de bacilos Gram negativos con betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas.**

Phenotypic characterization of gram negative bacilli with extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases

*Lisbeth Teresa Castro, María Inés Torres, Luz Maribel Castañeda, Diana Paola López, Carlos Fernando Prada-Quiroga*

**Caracterización de los resultados de fibrobronoscopias en el Hospital San Rafael de Tunja, 2003 a 2012.**

Characterization of Results of Fibrobronchoscopy at San Rafael Hospital in Tunja, Colombia from 2003 to 2012.

*Marizol Orjuela, Julieth Helena Ibarra, Javier Alfonso Blanco, Nubia Yalile Castro, Giomar Maritza Herrera, Adriana Sofía Valero*

**Disección experimental de la banda miocárdica ventricular.**

Experimental dissection of the ventricular myocardial band

*David Ricardo Salamanca, Martha Bernal-García, Iván Darío Castro*

**Agentes etiológicos de mastitis bovina en municipios con importante producción lechera del departamento de Boyacá.**

Etiological agents of bovine mastitis in municipalities with important milk production in the department of Boyacá

*Jenny Carolina Hernández-Barrera, Maritza Angarita-Merchán, Diego Alejandro Benavides-Sánchez, Carlos Fernando Prada-Quiroga*

**Calidad de la atención desde la perspectiva del usuario en una comunidad terapéutica en Veracruz, México.**

Quality of care considering the user perspective in a therapeutic community in Veracruz, Mexico

*María Sobeida Leticia Blázquez-Morales, Patricia Pavón-León, María del Carmen Gogeoascoechea Trejo*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN DE TEMA**

**Cuestionarios para medir la calidad de vida en cáncer de mama.**

Questionnaire for measuring the quality of life in breast cancer

*Pedro Antonio Calero, Lyda Fabiola Vallejo, Sandro Gustavo Lemus*

**REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.**

**UNIVERSIDAD DE BOYACÁ**

**ISSN: 2389-7325 - Enero - Junio de 2016**

**EDITORIAL**

**La educación con base en la ciencia: del mito a la realidad.**

*Jorge Eduardo Duque*



#### **ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES**

##### **Percepción de riesgo y consumo de drogas legales en estudiantes de psicología de una universidad mexicana**

Risk perception and use of legal drugs in students of psychology in a mexican university

*Xóchitl de San Jorge-Cárdenas, Montserrat Montes-Mendoza, Paulina Beverido-Sustaeta, Betzaida Salas-García*

##### **Cualidades físicas del adulto mayor activo de la ciudad de Tunja.**

Physical qualities of elderly assets of tunja city

*Lina Margoth Buitrago, Angélica María Sáenz, Ana María Cardona, Lida Yovanna Ruiz, Deisy Marcela Vargas, Elisa Andrea Cobo-Mejía, Marlene Edith Ochoa, Carolina Sandoval-Cuellar*

##### **Abuso de sustancias ilegales en estudiantes de una institución de educación superior.**

Illicit substance abuse among students in a higher education institution

*Guiomar Rubiano-Díaz, Marcela Roa-Cubaque, Paola Barreto-Bedoya, Mónica Pérez-Prada*

#### **ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REFLECTIVE ARTICLES**

##### **Aplicabilidad del proceso de consentimiento informado en fisioterapia.**

Applicability of informed consent process in physiotherapy

*Angie Viviana Muñoz, Luis Gabriel Gaviria, Amanda Elizabeth García, Martha Lucía Naranjo*

#### **REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD. UNIVERSIDAD DE BOYACÁ**

**ISSN: 2389-7325 - Julio - Diciembre de 2016**

#### **EDITORIAL**

*Rafael Antonio Parra Serna*

#### **ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES / ARTIGOS ORIGINAIS**

##### **Determinación de genes que codifican la resistencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos Gram negativos aislados de urocultivos.**

Determination of genes encoding beta-lactamase resistance spread spectrum Gram negative bacteria isolated from urine cultures

Determinação de genes que codificam resistência a Beta-lactamases de espectro estendido em Bacilos negativos isolados de urocultura

*Diana Paola López, María Inés Torres, Luz Maribel Castañeda, Carlos Fernando Prada*

**Validez del cuestionario CISS-V15 para el diagnóstico de la insuficiencia de convergencia.**

Validity of the CISS-V15 questionnaire for diagnosis of the convergence insufficiency

Validação do questionário CISS-V15 para o diagnóstico da insuficiência de convergência

*Catherine Arenas-Mejía, Ingrid Sulay Tavera-Pérez*

**Características clínico-epidemiológicas de pacientes con esquizofrenia atendidos en el Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle, Colombia.**

Clinical and epidemiological features of patients with schizophrenia and treated at the Psychiatric University Hospital del Valle, Colombia

Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com esquizofrenia atendidos no Hospital Universitário de Psiquiatria del Valle, Colômbia

*Mercedes Benavides-Portilla, Pedro Nel Beitia-Cardona, Carolina Osorio-Ospina*

**Validación del test de Fagerström para adicción a la nicotina (FTND).**

Validation of Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)

Validação do teste de Fagerström para dependência à nicotina (FTND)

*Marcela América Roa-Cubaque, Zulma Estefanía Parada-Sierra, Yudy Cecilia Albarracín-Guevara, Eli Johana Alba-Castro, Mariluz Aunta-Piracon, María Cristina Ortiz-León*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/ ARTIGOS DE REVISÃO**

**Cambios fisiológicos de la aptitud física en el envejecimiento.**

Physiological changes in aging physical fitness  
Alterações fisiológicas da aptidão física no envelhecimento

*Pedro Antonio Calero-Saa, Marco Antonio Chaves-García*

**ARTÍCULO DE REFLEXIÓN NO DERIVADO DE INVESTIGACIÓN/ ARTICLE OF REFLECTION NOT DERIVED FROM RESEARCH/ ARTIGO DE REFLEXÃO DERIVADO NENHUMA PESQUISA**

**Inserção do enfermeiro no mercado de trabalho internacional: relato de uma experiência.**

Inserción del enfermero en el mercado de trabajo internacional: relato de una experiencia

Incorporation of the nurse in the international labor market:report of an experience

*Carolina Heluy de Castro, Ángel Manuel de la Fuente Vilchez*



**REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.  
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ  
ISSN: 2389-7325 - Enero - Junio de 2017**

**EDITORIAL**

*Franklyn Edwin Prieto*

**ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH  
ARTICLES / ARTIGOS  
DE PESQUISA**

**Efecto citotóxico de fosfolipasas A2 del  
veneno de *Crotalus durissus cumanensis* de  
Colombia**

Cytotoxic effect of A2 phospholipases of the  
venom of *Crotalus durissus cumanensis* from  
Colombia

Efeito citotóxico da fosfolipase A2 do veneno de  
*Crotalus durissus cumanensis* da Colômbia

*Juan Carlos Quintana-Castillo, Isabel Cristina Ávila-  
Gómez, Juan Felipe Ceballos-Ruiz, Leidy Johana  
Vargas-Muñoz, Sebastián Estrada-Gómez*

**Determinación del perfil de sensibilidad a  
antibióticos de *Listeria* spp. en aislamientos  
de leche cruda de vaca, Tunja**

Determination of antimicrobial sensibility  
pattern of *Listeria* spp. isolated from raw cow  
milk, Tunja

Determinação do perfil de susceptibilidade a  
antibióticos de *Listeria* spp. em isolados de leite  
cru de vaca, Tunja

*Eliana Ximena Urbano, Astrid Maribel Aguilera, Claudia  
Patricia Jaimes*

**Prevalencia de vida por autorreporte y factores  
asociados de infecciones de transmisión sexual  
en estudiantes universitarios de Pamplona  
(Colombia), 2013, estudio SEXUNI**

Prevalence of life by self-reported and associated  
factors of sexually transmitted infections in  
university students in Pamplona (Colombia),  
2013, SEXUNI study

Prevalencia de vida por auto-relato e fatores  
associados de infecções sexualmente  
transmissíveis entre os estudantes universitários  
em Pamplona (Colômbia), 2013, estudo SEXUNI  
*Javier Martínez-Torres, Óscar Alexander Gutiérrez-  
Lesmes, Judith Patricia Morales-Velandia*

**Comportamiento epidemiológico de la  
leishmaniasis cutánea en Boyacá, 2012-2015**

Epidemiological behavior of cutaneous leishmaniasis in Boyacá, 2012-2015  
Comportamento epidemiológico da leishmaniose cutânea em Boyacá, 2012-2015  
*Yelson Alejandro Picón-Jaimes, Lina Rosa Abril-Sánchez, Engreet Johanna Ruiz-Rodríguez, Óscar Mauricio Jiménez-Peña*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/  
ARTIGOS DE REVISÃO**

**Capacidad funcional del anciano relacionada con la actividad física**

Functional capacity related to physical activity in the elderly  
Capacidade funcional dos idosos relacionada com atividade física

*Aura Cristina Quino-Ávila, Magda Juliette Chacón-Serna, Lida Fabiola Vallejo-Castillo*

**REPORTES DE CASO / CASE REPORTS /  
RELATÓRIOS DE CASO**

**Síndrome de Guillain-Barré, reporte de un caso en un lactante mayor y revisión de la literatura**

Guillain-Barré syndrome, an older infant case report and literature review  
Síndrome de Guillain-Barré, relatório de caso em lactente maior e revisão da literatura

*Edison Rodríguez-Coy, Federico Díaz-Melgarejo, Johant David Mojica-Vargas*

**REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.  
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ  
ISSN: 2389-7325 - Julio - Diciembre de 2017  
EDITORIAL**

Métodos y modelos de la investigación anatómica: disecar sin bisturí

*Gustavo H.R.A. Otegui*

**ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA**

Factores psicosociales que intervienen en la regulación de la fecundidad en mujeres, Tunja, Colombia, 2014-2016

Psychosocial factors that intervene in the regulation of fertility in women, Tunja, Colombia, 2014-2016

Fatores psicossociais que intervêm na regulação da fertilidade em mulheres, Tunja, Colômbia, 2014-2016

*Ruth Jael Robles-Santos, Isabel Cristina Flórez-Escobar*

Percepción de la calidad de la atención en un servicio de urgencias

Perception of the quality of attention in an emergency service

Percepção da qualidade do atendimento em um pronto-socorro

*Elisa Andrea Cobo-Mejía, Flor Edilia Gómez-Martínez, María Yohana Rodríguez-Leal*

Prevalencia de hipertensión pulmonar y factores asociados en adultos con insuficiencia mitral de una institución prestadora de servicios de salud de tercer nivel de la ciudad de Tunja

Prevalence of pulmonary hypertension and associated factors in adults with mitral regurgitation of a third level health services provider institution of Tunja city

Prevalência de hipertensão pulmonar e fatores associados em adultos com regurgitação mitral de uma instituição prestadora de serviços de saúde de terceiro nível na cidade de Tunja

*Joan Rodrigo Álvarez-González, Jorge Cuervo*

Estudio de egresados de la Facultad de Ciencias de la Salud, cohortes 2014 y 2015, Boyacá, Colombia

Study of graduates of the Facultad de Ciencias de la Salud, 2014 and 2015 cohorts, Boyacá, Colombia

Estudo de graduados da Faculdade de Ciências da Saúde, coortes 2014 e 2015, Boyacá, Colômbia

*Adriana Sofía Valero-Ortiz, Pilar Castellanos-Vega, Yuly Alexandra Pedraza-Páez, Adriana María Pedraza-Bernal, Carol Mayerline Morales-Suárez, Carolina Sandoval-Cuéllar*

Prevalencia y factores de riesgo de la neumonía asociada con la asistencia respiratoria mecánica en una unidad de cuidados intensivos de adultos, Cúcuta, Colombia

Prevalence and risk factors of pneumonia associated with mechanical ventilation in the adult intensive care unit Cúcuta, Colombia

Prevalência e fatores de risco de pneumonia associada à ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva para adultos, Cúcuta, Colômbia

*Leidy Rodríguez-Álvarez, Andrés Lamos-Duarte*

## **REPORTES DE CASO / CASE REPORTS / RELATÓRIOS DE CASO**

Síndrome de embolia grasa con predominio de síntomas neurológicos

Fat embolism syndrome with predominant neurological symptoms

Síndrome de embolia gordurosa com predomínio de sintomas neurológicos

*Yelson Alejandro Picón-Jaimes, Javier Esteban Orozco-Chinome, Leidy Carolina Salazar-Chica*

**REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.  
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ  
ISSN: 2389-7325 - Enero - Junio de 2018**

## **EDITORIAL**

La investigación científica, ideología causal en ciencias de la salud

Martha Inés Bernal- García

## **ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA**

Determinación de hemólisis en cepas de *Staphylococcus spp.*

causantes de mastitis bovina

Determination of hemolysis in *Staphylococcus spp.* strains which cause bovine mastitis

Determinação de hemólise em cepas de *Staphylococcus spp.* que causam mastite bovina

Yaline Sánchez-Neira, Maritza Angarita-Merchán

Seroprevalencia de infección por *Trypanosoma cruzi* y factores

asociados, en Miraflores, Boyacá, Colombia

Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection and associated factors in Miraflores, Boyacá, Colombia

Seroprevalência da infecção por *Trypanosoma cruzi* e fatores associados, em Miraflores, Boyacá, Colômbia

Ángela Monroy-Díaz, Sonia Rodríguez-Niño, Sandra Helena Suescún-Carrero, Laura Ramírez-López

Percepción de la calidad del servicio en un centro de fisioterapia de una institución universitaria

Perception of service quality at the physiotherapy center of a university institution

Percepção da qualidade do serviço em um centro de fisioterapia de uma instituição universitária

Elisa Andrea Cobo-Mejía, Leidy Yohana Archila-León, Estefanía Gutiérrez-Barrera, Ibeth Dayanna Araque-Sepúlveda

Carga de la enfermedad de Chagas en el departamento de Boyacá en los años 2014 a 2016

Burden of Chagas' disease in Boyacá in the years 2014-2016

Carga de doença de Chagas no departamento de Boyacá nos anos de 2014 a 2016

Karen Natalia Gutiérrez-Daza, Karen Nayive Roa-Cortés, Yesenia María Ávila-Peña, Adriana María Pedraza-Bernal

Nivel de sobrecarga en cuidadores informales de personas en situación de discapacidad cognitiva de Duitama, estudio exploratorio

Level of overloading in informal caregivers of

people in situation of cognitive disability of Duitama, exploratory study

Nível de sobrecarga em cuidadores informais de pessoas em situação de deficiência cognitiva na cidade de Duitama na Colômbia, estudo exploratório  
Yesmith Rodríguez-Albañil, Mónica Paola Quemba-Mesa

Prevalencia de la sintomatología respiratoria en trabajadores mineros del municipio de Socotá, Boyacá, 2017

Prevalence of respiratory symptomatology in miners in the municipality of Socotá, Boyacá, 2017

Prevalência de sintomas respiratórios em trabalhadores da mineração no município de Socotá, Boyacá, 2017

Nelson Camilo Gutiérrez-Alvarado, Yuli Velandia-Cristiano, Lady Hernández-Monguí, Juliet Vargas-Neiza

Caracterización fenotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de  $\beta$ -lactamasas y resistente a la meticilina

Phenotypic characterization of *Staphylococcus aureus* strains that produce  $\beta$ -lactamases and are resistant to methicillin

Caracterização fenotípica de cepas de *Staphylo-*

*coccus aureus* productoras de  $\beta$ -lactamasas e resistentes à meticilina

Yaline Sánchez, Eliana Ximena Urbano, Fernando José González, Atilio Junior Ferrebuz

## **CARTA AL EDITOR / LETTER TO THE EDITOR / CARTA AO EDITOR**

Trofozoíto de Entamoeba coli con cuatro núcleos  
Entamoeba coli trophozoite with four nuclei

Trofozoíto de Entamoeba coli com quatro núcleos  
Luis Eduardo Traviezo, Andrea Galíndez

## **REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.**

**UNIVERSIDAD DE BOYACÁ**

**ISSN: 2389-7325**

**ISSN: 2539-2018 (En línea)**

**Julio - Diciembre de 2018**

## **EDITORIAL**

La Investigación en Colombia: una perspectiva hacia el futuro

Atilio Junior Ferrebuz Cardozo

## **ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA**

Genes codificadores para enterotoxinas de aislamientos de estafilococo coagulasa negativos y

coagulasa positivos a partir de muestras de mastitis bovina

Coding genes for enterotoxins of isolated coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci from bovine mastitis samples

Genes codificadores de enterotoxinas em isolados de estafilococos coagulase positivo em amostras com mastite bovina

Maritza Angarita-Merchán, Nuri Andrea Merchán-Castellanos

Percepción de la calidad del Cuidado de Enfermería en pacientes Diabéticos hospitalizados

Perception of the quality of Nursing Care in hospitalized diabetic patients

Percepção da qualidade do cuidado de enfermagem em pacientes diabéticos hospitalizados.

María Olga Jiménez Reyes, Nieves Fuentes González

Validación de un circuito que evalúa habilidades técnicas de fútbol

Validation of a circuit that assesses soccer technical skills

Validação de um circuito que avalia habilidades técnicas do futebol

Margareth Lorena Alfonso-Mora, Nubia Esperanza-Camargo,

Paula Andrea Betancourt, Juan Carlos Vélez- Mora, Elizabeth Patricia Duarte, Lucas Alejandro Venegas-Vasques, Pedro Nel Flórez-Melo

Factores de riesgo asociados al nivel de autonomía e independencia en personas mayores, Tunja 2015

Risk factors associated with the level of autonomy and independence in elderly persons, Tunja 2015

Fatores de risco associados ao nível de autonomia e independência em pessoas maiores, Tunja 2015.

Aura Cristina Quino Ávila

Percepción de los usuarios frente a la calidad del servicio de salud en consulta externa en una Institución Prestadora de Servicios de Salud

Perception of users to the quality of the health service in external consultation in a Health Services Provider Institution

Percepção dos usuários diante da qualidade do serviço de saúde em consulta ambulatorial em uma Instituição Prestadora de Serviços de Saúde.

Elisa Andrea Cobo-Mejía, Karem Julieth Estepa-Rodríguez, Carolina Herrera-Triana, Paola Linares-Reyes

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/**

## ARTIGOS DE REVISÃO

Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Pharmacologic and non-pharmacologic treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Tratamento farmacológico e não farmacológico da doença pulmonar obstrutiva crônica

Jessica Molina-Franky, Marcela América Roa Cubaque, Sandra Patricia Corredor Gamba, Alba Yanira Polanía Robayo, María del Pilar Rojas Laverde

El acompañamiento por enfermería en la atención del trabajo de parto y parto: una revisión narrativa de la literatura

Nursing accompaniment in labor and delivery care: A narrative review of the literature

A Assistência de enfermagem no cuidado de parto e parto: uma revisão narrativa da literatura.

Ariadna María Angarita Navarro

## REPORTES DE CASO / CASE REPORTS / RELATÓRIOS DE CASO

Ischemic stroke in a young patient due to protein S deficiency in the context of muscular dystrophy - case report

Accidente cerebrovascular isquémico por déficit de proteína S en el contexto de distrofia muscular.

Acidente Vascular Cerebral Isquêmico em paciente jovem devido à deficiência de proteína S no contexto da distrofia muscular - relato de caso

Juan David Vega Padilla, Juan David Vivas Suárez, Jorge Andrés Sánchez, Viviana Carolina Vargas Quintana

## REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389-7325

ISSN: 2539-2018 (En línea)

Enero - Junio de 2019

## EDITORIAL

La Ciencia bien ordenada, su racionalidad y la democratización de la investigación científica

*Paola Barreto Bedoya*

## ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA

Prevalencia de casos sospechosos de leptospirosis en pacientes reportados con diagnóstico de dengue al SIVIGILA, en el departamento de Boyacá, 2016

Prevalence of suspected cases of leptospirosis in patients reported to SIVIGILA with a diagnosis of dengue, in Boyacá department during, 2016

Prevalência de casos suspeitos de leptospirose em pacientes notificados com diagnóstico de dengue pelo SIVIGILA, no departamento de Boyacá, 2016

Diana Alexandra Cuervo-Díaz, Adriana María Pedraza-Bernal, Tania Alejandra Pinzón-Olmos

Conocimientos y prácticas de médicos generales en el manejo de la ginecomastia

Knowledge and practices of gynecomastia of non-specialist's doctors

Conhecimentos e práticas de clínicos gerais no gerenciamento de ginecomastia

Gina Sofía Montaña Padilla, Gloria Eugenia Camargo, Nohora Sánchez Capacho, Marcela Díaz Matallana, José Gabriel Reyes Mendoza

Percepción de los usuarios frente a la calidad de atención en salud del servicio de consulta externa según el modelo SERVQUAL

Perception of users regarding the quality of health care of the external consultation service according to the servqual model

Percepção dos usuários sobre a qualidade dos cuidados de saúde do serviço de consulta externa de acordo com o modelo servqual

Angélica Viviana Boada-Niño, Adriana Mayeth Barbosa-López, Elisa Andrea Cobo-Mejía

Autoexamen de seno: conocimientos, actitudes y prácticas en mujeres de una institución de educación superior

Self-examination of breast: Knowledge, attitudes and practices in women of a higher education institution

Autoexame das mamas: conhecimentos, atitudes e práticas em mulheres de uma instituição de ensino superior

Daniela Mesa-Gutiérrez, Diana Velandia-González, Mónica Quemba-Mesa

Conocimientos sobre VIH/SIDA en uniformados usuarios de una Clínica Regional de Tunja

Knowledge about HIV / AIDS in uniformed users of a Tunja Regional Clinic

Conhecimento sobre HIV / AIDS em usuários uniformizados de uma clínica regional de Tunja

Clara Milena Niño- Castillo, Kevin Julián Rodríguez- Álvarez, Sandra Lizeth Díaz-Niño

Factores asociados a malnutrición en niños entre 2 y 5 Años Oicatá, Colombia

Factors associated with malnutrition in children between 2 and 5 years Oicatá, Colombia

Fatores associados à desnutrição em crianças entre 2 e 5 anos Oicatá, Colômbia

Gisell Angélica Álvarez Fonseca, Julián Alberto Calvo Hurtado, Yesenia Carolina Álvarez Fonseca, Martha Bernal-García

Perfil de resistencia de microorganismos identificados en una institución prestadora de servicios de salud en el Departamento de Boyacá, 2018

Resistance profile of circulating microorganisms in an institution of health services in Boyacá Department, 2018

Perfil de resistência de microrganismos identificados em uma instituição prestadora de serviços de saúde no Departamento de Boyacá, 2018

Maritza Angarita-Merchán, Giselle Di Filippo-Iriarte, Diana Patricia Mora-Moreno, Atilio Junior Ferrebuz Cardozo

## **ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES/ ARTIGOS DE REVISÃO**

Tendencias de investigación en torno al cuidado espiritual de enfermería: Revisión de la literatura

Research trends spiritual care in nursing: Literature review

Tendências da pesquisa em torno do cuidado espiritual em enfermagem: revisão da literatura

Lina María Vargas-Escobar, Mildred Guarnizo-Tole, María Fernanda Tovar-Pardo, Claudia Marcela Rojas-Pérez

Uso de cánula nasal de alto flujo en falla respiratoria en adultos

Use of high flow nasal cannula in respiratory failure in adults

Uso de cânula nasal de alto fluxo na insuficiência respiratória em adultos

Adriana Sofía Valero Ortiz, Flor Ángela Umbacía Salas, Clara Lizeth Palencia Mojica, Magda Tixiana Suárez Saavedra, Laura Jimena Silva Rodríguez

## **REPORTES DE CASO / CASE REPORTS / RELATÓ- RIOS DE CASO**

Aspergiloma pulmonar en paciente con síndrome de sobreposición: Reporte de caso

Pulmonary aspergiloma in patient with overposition syndrome: Case's report.

Aspergiloma pulmonar em paciente com síndrome de sobreposição: Relato de caso

Edward Jassir Rozo-Ortiz, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez, Milena Brigitte Agudelo-Sanabria

## **REVISTA INVESTIGACIÓN EN SALUD. UNIVERSIDAD DE BOYACÁ**

**ISSN: 2389-7325**

**ISSN: 2539-2018 (En línea)**

**Julio - Diciembre de 2019**

## EDITORIAL

Amenazas a la integridad en la comunidad científica

Mónica Paola Quemba-Mesa

## ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES / ARTIGOS DE PESQUISA

Perfiles de susceptibilidad de grupos bacterianos aislados de productos cárnicos en Tunja, Boyacá

Susceptibility profiles of bacterial groups of meat products in Tunja, Boyacá

Perfil de susceptibilidade de grupos bacterianos isolados de produtos à base de carne e derivados em Tunja, Boyacá

Daris A Rosas-Leal, Diana P López-Velandia, María I Torres-Caycedo, Maritza Angarita Merchán

Preeclampsia: prevalencia y factores asociados en gestantes de una institución de salud de Boyacá en el periodo 2015 a 2017

Preeclampsia: prevalence and associated factors in pregnant women of a health institution of Boyacá in the period 2015 to 2017

Pré-eclâmpsia: prevalência e fatores associados em gestantes de uma Instituição de saúde de Boyacá no período 2015 a 2017

Andrea L Salamanca-Sánchez, Laura A Nieves-Díaz, Yury M Arenas- Cárdenas

Eficacia de la budesonida/formoterol comparado con la fluticasona/salmeterol en la mejoría de la capacidad pulmonar de personas mayores con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: revisión sistemática de literatura

Effectiveness of budesonide/formoterol compared to fluticasone / salmeterol in improving the lung capacity of older people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: systematic literature review

Eficiência da budesonida/formoterol comparado com fluticasona/salmeterol na melhora da capacidade pulmonar de idosos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: revisão sistemática da literatura  
Ledmar J Vargas-Rodríguez , Flore E Solano-Rojas 2 Sandra L Díaz , Manuel A Pinzón-Olmos

Uso de la crioterapia en la fatiga muscular post-esfuerzo en individuos que realizan práctica deportiva: revisión sistemática

Use of cryotherapy in post-effort muscle fatigue in individuals who practice sports: systematic review  
Uso da crioterapia na fadiga muscular pós-esforço em indivíduos que realizam prática esportiva: revisão sistemática

Lyda F Vallejo-Castillo, Carolina Sandoval-Cuellar, Aura C Quino- Ávila

Comportamiento epidemiológico de la morbilidad materna extrema. Colombia, 2016

Epidemiological behavior of extreme maternal morbidity. Colombia, 2016

Comportamento epidemiológico da morbidade materna extremamente grave Colômbia, 2016

Erika T Sánchez-Barrera, Sandra P Mendieta-Hernández, Eyleen M Pineda-Martínez, Deysi L Cárdenas-Pinzón

Factores asociados a la condición física relacionada con la salud en escolares de la ciudad de Dosquebradas Risaralda

Factors associated with health-related physical condition in schoolchildren in the city of Dosquebradas Risaralda

Fatores associados à condição física relacionada com a saúde em crianças em idade escolar da cidade de Dosquebradas Risaralda.

Brayan E Patiño-Palma

Entrenamiento de capacidades físicas condicionantes en la calidad de vida relacionada con la salud en personas mayores con EPOC estadio I y II. Revisión sistemática de literatura

Training of conditioning physical capabilities in quality of life related to health in older people with copd stadium I and II. Systematic review of literature

Treinamento de capacidades de condicionamento físico na qualidade de vida relacionada à saúde em idosos com epoc estágios I e II. Revisão sistemática da literatura

Yudy M Huertas-Daza, Dhayleen Lozano-Rodríguez, Erika V Sarmiento-Moreno, Yeimy A Preciado-Ríos, Leidy J Pérez-Grosso

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES / ARTIGOS DE REVISÃO

Receptores del hospedero implicados en la invasión del merozoito de *Plasmodium falciparum*: revisión

Host receptors involved in the invasion of *Plasmodium falciparum* merozoite: Review

Receptores do hospedeiro envolvidos na invasão do merozoíto de *Plasmodium falciparum*: revisão

Jessica S Molina-Franky, Alida M Gómez-Rodríguez, César Reyes, David Fernando Plaza

Babesia bovis: Actualidad del desarrollo de una vacuna

Babesia bovis: An Update on vaccine development

Babesia bovis: Atualidade do desenvolvimento de uma vacina

Laura E Cuy-Chaparro, Laura A Ricaurte-Contreras, Anny J Camargo-Mancipe, Darwin A Moreno-Pérez

Revisión de estudios pre-clínicos de candidatos a vacuna contra la malaria causada por *Plasmodium falciparum*

Review of preclinical studies of candidates for malaria vaccine caused by *Plasmodium falciparum*

Revisão de estudos pré-clínicos de candidatos á vacina contra a malária causados por *Plasmodium falciparum*

Anny Jineth Camargo-Mancipe, Diana Díaz-Arévalo, David Ricardo Salamanca- Jiménez, Laura Esperanza Cuy-Chaparro, Diego Fernando Camargo-Mancipe

The logo features the text "ISUB" in a serif font, centered within a white circle. This circle is superimposed on a horizontal gray band that spans the width of the image. The gray band is composed of two parallel lines, creating a central channel through which the white circle passes.

ISUB