



Editor
Álvaro J Idrovo, Ph. D.

Comité editorial y científico

Aldo Solari Illescas, Ph. D., Universidad de Chile, Chile
Alfonso J. Rodríguez-Morales, M. D., Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia
Álvaro Ruiz Morales, M. D., M. Sc., Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
Carlos Alberto Bezerra Tomaz, Ph. D., Universidad de Brasília, Brasil
Diana Carolina Delgado Díaz, Ph. D., Universidad Industrial de Santander, Colombia
Eduardo Ricci Junior, Ph. D., Universidad de Río de Janeiro, Brasil
Federico Silva Sieger, M. D., M. Sc., Fundación Cardiovascular de Colombia, Colombia
Gloria Uicab Pool, Ph. D., Universidad Autónoma de Yucatán, México
Héctor Duarte Tagles, Ph. D., Universidad de Sonora, México
Ietza Bojórquez-Chapela, Ph. D., Colegio de la Frontera Norte, México
Jorge Martín Rodríguez Hernández, Ph. D., Instituto Nacional de Salud, Colombia
Juan Manuel Herrera Arbeláez, Ph. D., Universidad del Bosque, Colombia
Javier Martín Ibañez, Ph. D., Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, España
Miguel Fernández Niño, Ph. D., Jacobs University Bremen, Alemania
Myriam Ruiz Rodríguez, Ph. D., Universidad Industrial de Santander, Colombia
Mariana Gómez Camponovo, Ph. D., Universidad de la República, Uruguay
Natalia Moreno Castellanos, Ph. D., Universidad Industrial de Santander, Colombia
Patricia Escobar Rivero, Ph. D., Universidad Industrial de Santander, Colombia
Pilar Cristancho, M. D., Washington University in St. Louis, Estados Unidos
Ricardo Pérez Núñez, Ph. D., Instituto Nacional de Salud Pública, México
Ronald Gerardo García Gómez, Ph. D., Universidad de Harvard, Estados Unidos
Raúl Beltrán Debón Ph. D., Universitat Rovira i Virgili, España
Zulma Cucunubá, Ph. D., Imperial College London, Inglaterra

Asistente editorial
Ingeniera, Emma Johanna García Merchán

Escuela editorial
Fabián Manrique, M. D.

Diseño y diagramación
Diseñadora gráfica Sandra Yolima González Ariza
Programa de Apoyo a Revistas UIS
Vicerrectoría de Investigación y Extensión

Impresión
División de Publicaciones UIS

Volumen LI (2019), n.º 1, ISSN 0121-0807

Licencia del Ministerio de Gobierno del 3 de diciembre de 1958, Resolución 823. ISSN 0121-0807. Tarifa reducida Servicios Postales Nacionales vence diciembre de 2018.

Indización

La Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud esta indexada en PUBLINDEX, Índice Nacional de Publicaciones Seriadadas Científicas y Tecnológicas Colombianas de Colciencias. Clasificación tipo C.

Índices bibliográficos

Scielo Citation Index
Scielo, Scientific electronic library online de Colombia.

Bases de datos

Redalyc, Red de Revistas científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Lilacs, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud

Imbiomed, Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas

Redib, Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico

Dialnet, hemeroteca de artículos certificados hispanos en internet

Doaj, Directory of Open Access Journals

Fuente Académica Premier

CAB Abstracts

Global Health

Qualis-Capes

Cite Factor

Ulrich

CANJE BIBLIOGRÁFICO

Biblioteca, canje bibliográfico, Universidad Industrial de Santander
Correo electrónico: canjebib@uis.edu.co



Forma de adquisición: compra, Librería UIS, ciudad universitaria, Bucaramanga.
Suscripción al material digital- Registro gratuito en el enlace <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/user/register>

Correspondencia: Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, carrera 32 n.º 29-31. Edificio Roberto Serpa Flórez, oficina: 309 Tel. 6344000 ext. 3210 Bucaramanga. Colombia. <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis>
correo electrónico: saluduis1@uis.edu.co, rev.saluduis@gmail.com

Derechos reservados de autor. se autoriza la reproducción parcial o total de la obra para fines educativos siempre y cuando se cite la fuente.





Título: “Contextos de la minería del oro”
Fotografía: Sonia Díaz Criollo

Contenido

Editorial

Salud UIS en The Lancet: visibilidad y calidad más allá del factor de impacto y el H5

Alvaro J Idrovo

Artículos de investigación e innovación

Propiedades psicométricas del “Minnesota Living with Chronic Heart Failure Questionnaire” en una Población colombiana

Lyda Z Rojas, Juliana A Hernández, Silvia J Trujillo, Zayne M Roa, Adriana M Jurado, Luis E Echeverría, Taulant Muka, Oscar H Franco

Determinación de Bifenilos policlorados (PBC's) en trabajadores de una empresa del sector eléctrico. Barranquilla - Atlántico, 2017

Aracely García Cuan, Ana Medina Buelvas, Jaime Pinedo Otálvaro, Nivaldo Rosales Hernández, Aldo Molina Solano

Leishmaniasis cutánea inducida por especies de *Leishmania Viannia* en ratones BALB/c y eficacia de un tratamiento tópico

Laura F Neira, Diana P Peña, Angélica M Vera, Julio C Mantilla, Patricia Escobar

Niños y adolescentes expuestos ambientalmente a mercurio, en diferentes municipios de Colombia

Marien Palma-Parra, Ma Nathalia Muñoz-Guerrero, Oscar Pacheco-García, Yamileth Ortiz-Gomez, Sonia M Díaz-C

Intoxicaciones agudas por sustancias químicas en Ibagué, Colombia en el año 2014; determinación de factores de riesgo para el evento de hospitalización

5 *Johan Estiven Vargas-Vargas, Carlos Eduardo Jiménez-Canizales, Ivan Andrés Trujillo-Abella, Ruthdy Ordoñez-Chavarro, Adriana Zamora-Suarez*

Sedentarismo y sobrepeso/obesidad asociados a la prevalencia de infección por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres de la zona norte de Bucaramanga

11 *Raitza Bohorquez-Perez, Bladimiro Rincón-Orozco, Ruth Martínez-Vega*

Revisión de tema

Estimaciones del consumo de drogas ilícitas derivadas del análisis de aguas residuales: una revisión crítica

23 *Aldo Pacheco Ferreira*

Carta al editor

Comentarios en torno al artículo, Epidemiología sociocultural de los padecimientos gastrointestinales en niños y niñas del pueblo Nasa, Colombia

33 *Pablo Andrés Martínez Silva*

Indicaciones a los autores

43



Title: Contexts of gold mining
Photographer: Sonia Díaz Criollo

Contents

Editorials

Salud UIS in The Lancet: visibility and quality beyond the impact factor and the H5
Alvaro J Idrovo

5

Investigation and innovation articles

Psychometric properties of the Minnesota Living with Chronic Heart Failure Questionnaire in a colombian population

Lyda Z Rojas, Juliana A Hernández, Silvia J Trujillo, Zayne M Roa, Adriana M Jurado, Luis E Echeverría, Taulant Muka, Oscar H Franco

11

Determination of polychlorinated biphenyls (PCB's) in workers of a company in the electricity sector. Barranquilla - Atlantic, 2017

Aracely García Cuan, Ana Medina Buevas, Jaime Pinedo Otálvaro, Nivaldo Rosales Hernández, Aldo Molina Solano

23

Cutaneous leishmaniasis by *Leishmania Viannia* species in BALB/c mice and efficacy of a topical treatment

Laura F Neira, Diana P Peña, Angélica M Vera, Julio C Mantilla, Patricia Escobar

33

Children and adolescents exposed environmentally to mercury in different municipalities in Colombia

Marien Palma-Parra, Ma Nathalia Muñoz-Guerrero, Oscar Pacheco-García, Yamileth Ortiz-Gomez, Sonia M Díaz-C

43

Acute poisoning by chemical substances Ibagué, Colombia; determination of risk factors for the hospitalization eventt

Johan Estiven Vargas-Vargas, Carlos Eduardo Jiménez-Canizales, Ivan Andrés Trujillo-Abella, Ruthdy Ordoñez-Chavarro, Adriana Zamora-Suarez

53

Sedentary lifestyle and overweight/obesity associated with prevalence of high risk human papillomavirus in vulnerable population from north region of Bucaramanga

Raitza Bohorquez-Perez, Bladimiro Rincón-Orozco, Ruth Martínez-Vega

59

Theme review

Illicit drug consumption estimations derived from wastewater analysis: a critical review

Aldo Pacheco Ferreira

69

Letter of the editor

Comments on the article "Epidemiología sociocultural de los padecimientos gastrointestinales en niños y niñas del pueblo Nasa, Colombia"

Pablo Andrés Martínez Silva

81

Guidelines for authors

89

Salud UIS en The Lancet: visibilidad y calidad más allá del factor de impacto y el H5

Salud UIS in The Lancet: visibility and quality beyond the impact factor and the H5

En 2017, Colciencias cambió la forma de clasificar las revistas científicas, con un impacto enorme en las publicaciones nacionales. En general, las revistas bajaron de nivel en la clasificación, ubicándose más apropiadamente en el contexto de las revistas internacionales, lo cual llevó a un gran número de críticas por la falta de apoyo previo de Colciencias a las revistas y el impacto que tiene en los salarios de los profesores de universidades públicas¹. Al respecto, el problema radicaba en los incentivos que había en publicar en revistas nacionales, de las que vale decir incrementaron en número excesivo, sin que se evidenciara un aumento en la calidad de las publicaciones. Esto en menoscabo de publicar en revistas internacionales de amplia difusión, pero que muchas veces sus implicaciones directas en el país pasan desapercibidas por no ser leídas al ser publicadas, en su mayoría en inglés u otros idiomas. La discusión de qué publicar en revistas nacionales o internacionales es un tema complejo para los investigadores y, en gran medida, dependiente de cada disciplina y del desarrollo de la misma en el país. La regla simple es la de publicar los temas de interés local en revistas nacionales, y lo de interés más amplio en revistas internacionales. Sin embargo, la consecuencia nefasta es que implicaría dejar las revistas nacionales en un plano estrecho, sin amplia difusión; en últimas, condenadas a su extinción en un tiempo más corto o más largo, o relegadas a un segundo plano dentro del contexto científico mundial.

Para las revistas comprometidas, como Salud UIS, la prioridad es mejorar la calidad de las publicaciones, sin importar el idioma en que se hagan; los autores mismos podrán definir el alcance de su trabajo y enviar los manuscritos en el idioma en que creen tendrá más difusión y lectores interesados. Estamos convencidos que no todo lo escrito en inglés es de buena calidad, y que no todo lo que está en español es de baja calidad². Hay que superar esta falsa dicotomía y enfocar las acciones editoriales en el aseguramiento de una mayor calidad científica y relevancia de los artículos publicados. ¿Qué mejor evidencia que casi una tercera parte de los premios Nobel en literatura no son por obras en inglés, sino en otros idiomas?³ Pensar lo contrario si denota un colonialismo científico, que debemos superar poco a poco, con el esfuerzo mancomunado de toda la comunidad científica, donde las revistas tenemos un rol fundamental.

Reconocemos así que nuestra Revista, con un amplio enfoque en salud que no queremos perder, tiene dificultades para cumplir con las métricas que actualmente ha escogido Colciencias para clasificar, pero que estamos seguros no reflejan el esfuerzo mantenido en los últimos años de mejorar la calidad de los trabajos publicados. Un muy buen ejemplo de esto se presentó en 2018 para Salud UIS, en el que dos publicaciones recientes fueron citadas en *The Lancet*, una de las revistas médicas y del área de la salud más reputada. La citación de estos trabajos de Salud UIS es evidencia de lo relevante que se publica en nuestra Revista, así que revisemos cada uno de estos casos:

El primer artículo es un reporte de caso en salud pública que exploró los potenciales efectos adversos asociados con la contaminación generada en la mina abierta de ferróniquel de Cerro Matoso, en Montelíbano, Córdoba; de manera especial el artículo en Salud UIS señala esta mina como una fuente no conocida de hidroarsenicismo, y muestra cómo al escuchar la población se puede entender cómo se presenta la contaminación y muestra las vías de exposición de los humanos⁴. A raíz de la histórica sentencia de la Corte Constitucional donde se indica que la mina sí causa daño ambiental y enfermedad entre quienes viven en sus alrededores, una carta al editor fue publicada sobre este tema en *The Lancet*,⁵ divulgando ampliamente una de las mayores problemáticas de salud ambiental en Colombia a toda la comunidad científica global. De esta manera se denunció internacionalmente un conflicto socioambiental con profundas repercusiones en la salud, que aún no ha sido bien dimensionado por las gigantescas fuerzas económicas involucradas, que prefieren mantener silente una problemática mayúscula.

El segundo artículo corresponde a un editorial sobre la histórica prohibición que el Ministerio de Salud y Protección hizo sobre el glifosato en 2015, donde se recuerda la historia de la fumigación de cultivos ilícitos con plaguicidas en Colombia, los estudios nacionales que han abordado el tema y sus similitudes con el informe de la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) que sirvió para clasificar al glifosato como potencialmente cancerígeno para humanos⁶. Este editorial fue citado por una carta al editor en *The Lancet*,⁷ en el que se denuncia que el gobierno colombiano presidido por Iván Duque decidió volver a usar el glifosato, ahora con drones, ignorando así la clasificación de la IARC y desconociendo las complejas realidades que viven los campesinos cultivadores de cultivos ilícitos. Colombia vuelve a ser el único país que tiene una estrategia antinarcóticos que usa la fumigación aérea con plaguicidas.

Estas citaciones, por tanto, son una clara muestra de la importancia de los temas publicados en Salud UIS que no son evidenciados por el factor de impacto o el índice H que usa Colciencias para clasificar las publicaciones. Por eso, más allá de los indicadores bibliométricos Salud UIS sigue comprometida con publicar artículos cada vez de mayor calidad y estar al día opinando de manera rigurosa y objetiva sobre los hechos más relevantes relacionados con la salud que ocurran en Colombia, los países latinoamericanos y el mundo en general. Este compromiso se confirma con la participación que Salud UIS hace de la Declaración DORA, la cual reproducimos a continuación.

Referencias

1. Jaimes F. Conocimiento, revistas científicas y las universidades en Colombia: lo bueno, lo malo y lo feo. *IATREIA* 2018; 31(1): 5-6.
2. Gibbs WW. Lost science in the third world. *SciAm* 1995;273:92-99. doi: <http://10.1038/scientificamerican0895-92>.
3. Meneghini R, Packer AL. Is there science beyond English? *EMBO Reports* 2007;8(2):112-6. <http://10.1038/sj.embor.7400906>.
4. Idrovo AJ, Rivero-Rubio C, Amaya-Castellanos C. Perception of pollution and arsenic in hair of indigenous living near a ferronickel open-pit mine (Córdoba, Colombia): public health case report. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2017; 49: 115-123. doi: <https://doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017011>
5. Idrovo AJ. Cerro Matoso ferronickel mine, chemical mixtures and environmental justice in Colombia. *Lancet* 2018; 391(10137): 2320. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30855-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30855-9).
6. Idrovo AJ. De la erradicación de cultivos ilícitos a la erradicación del glifosato en Colombia [editorial]. *Revista Universidad Industrial de Santander. Salud* 2015;47(2):113-114.
7. Idrovo AJ, Rodríguez-Villamizar LA. Moving back in policy banning glyphosate use in Colombia. *Lancet* 2018; 392(10154): 1194. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31883](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31883).

Alvaro J. Idrovo
Editor Salud UIS

Declaration on research Assessment DORA

Declaración de San Francisco de Evaluación de la Investigación

Poniendo ciencia en la evaluación de la investigación

Hay una necesidad apremiante de mejorar la forma en que los resultados de la investigación científica son evaluados por las agencias de financiación, instituciones académicas y otros.

Para solucionar este problema, un grupo de directores y de editores de revistas académicas se reunió durante la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Biología Celular (BCSV) en San Francisco, CA, el 16 de diciembre de 2012. El grupo desarrolló una serie de recomendaciones, conocidas como la Declaración de San Francisco de

Evaluación de la Investigación. Invitamos a los interesados en todas las disciplinas científicas que indiquen su apoyo al añadir sus nombres a la presente Declaración.

Los resultados de la investigación científica son muchos y variados, que incluyen: artículos de investigación que reportan nuevos conocimientos, datos, reactivos y software, propiedad intelectual, así como jóvenes científicos altamente capacitados. Los organismos de financiación, las instituciones que emplean los científicos y los propios científicos, necesitan, y es necesario, evaluar la calidad e impacto de la producción científica. Por tanto, es imperativo que la producción científica se mida con precisión y se evalúe con prudencia.

El índice de impacto de las revistas se utiliza con frecuencia como parámetro primario con el que comparar la producción científica de las personas y las instituciones. El índice de impacto de revistas, según los cálculos de Thomson Reuters, fue creado originalmente como una herramienta para ayudar a los bibliotecarios a identificar revistas que comprar, no como una medida de la calidad científica de la investigación en un artículo. Con esto en mente, es importante entender que el índice de impacto tiene una serie de deficiencias bien documentadas como herramienta para la evaluación de la investigación. Estas limitaciones incluyen:

- a) la distribución de citas en revistas está muy sesgada [1-3],
- b) las propiedades del índice de impacto son específicas del campo científico considerado: es una combinación de varios tipos de artículos, muy diversos, incluyendo artículos de investigación primaria y opiniones [1, 4];
- c) Los índice de impacto se pueden manipular (o “trastear”) por la política editorial [5], y
- d) los datos utilizados para el cálculo de los índices de impacto de las revistas no son ni transparentes ni están abiertamente a disposición del público [4, 6, 7].

A continuación se hace una serie de recomendaciones para mejorar la forma en que se evalúa la calidad de los resultados de la investigación. Los resultados que no sean artículos de investigación crecerán en importancia en la evaluación de la eficacia de la investigación en el futuro, pero el trabajo de investigación revisado por pares continuará como un resultado central para informar sobre la evaluación de la investigación. Por lo tanto, nuestras recomendaciones se centran principalmente en las prácticas relativas a los artículos de investigación publicados en revistas revisadas por pares, pero pueden y deben ampliarse mediante el reconocimiento de productos adicionales, tales como bases de datos, como resultados de la investigación importantes. Estas recomendaciones están dirigidas a los organismos de financiación, las instituciones académicas, las revistas, las organizaciones que suministran métricas, y a los investigadores individuales.

Una serie de temas recorren estas recomendaciones:

- la necesidad de eliminar el uso de métricas basadas en revistas, tales como índice de impacto de revistas, en la financiación, en los nombramientos, y en las consideraciones de promoción;
- la necesidad de evaluar la investigación por sus propios méritos y no en base a la revista en la que se publica la investigación, y
- la necesidad de aprovechar las oportunidades que ofrece la publicación en línea (como relajar los límites innecesarios en el número de palabras, figuras y referencias en artículos, y la exploración de nuevos indicadores de la importancia y el impacto).

Reconocemos que muchas agencias de financiación, instituciones, editores e investigadores ya están alentando prácticas mejoradas en la evaluación de la investigación. Estas medidas están empezando a aumentar el impulso hacia enfoques más complejos y significativos para la evaluación de investigación que ahora se puede realizar y que son adoptadas por todos los principales grupos involucrados.

Los firmantes de la Declaración de San Francisco en la evaluación de la investigación apoyan la adopción de las siguientes prácticas en la evaluación de la investigación.

Recomendación General

1. No utilice métricas basadas en revistas, tales como índices de impacto de revistas, como una medida sustitutiva de la calidad de los artículos de investigación individuales, con el fin de evaluar las contribuciones de un científico, o en la contratación, promoción, o en las decisiones de financiación.

Para los organismos de financiación

2. Sea explícito acerca de los criterios utilizados en la evaluación de la productividad científica de los solicitantes de subvenciones y resaltar claramente, sobre todo para los investigadores en fase inicial, que el contenido científico de un artículo es mucho más importante que las métricas de publicación o la identidad de la revista en la que fue publicado.
3. A efectos de la evaluación de la investigación, considere el valor y el impacto de los resultados de la investigación (incluidos los conjuntos de datos y software), además de las publicaciones de investigación, y considere una amplia gama de medidas de impacto que incluya indicadores cualitativos del impacto de la investigación, como la influencia sobre la política y la práctica.

Para las instituciones

4. Sea explícito acerca de los criterios utilizados para llegar a la contratación, la tenencia y las decisiones de promoción, destacando con claridad, sobre todo para los investigadores en fase inicial, que el contenido científico de un artículo es mucho más importante que las métricas de publicación o la identidad de la revista en la que fue publicado.
5. A efectos de la evaluación de la investigación, considere el valor y el impacto de los resultados de la investigación (incluidos los conjuntos de datos y software), además de las publicaciones de investigación, y considere una amplia gama de medidas de impacto que incluya indicadores cualitativos del impacto de la investigación, tales como la influencia sobre la política y la práctica.

Para editoriales

6. Reduzca en gran medida el énfasis en la revista del índice de impacto como una herramienta de promoción, idealmente dejando de promover el índice de impacto o mediante la presentación de la métrica en el contexto de una variedad de métricas basadas en revistas (por ejemplo, índice de impacto de 5 años, Eigenfactores [8], SCImago [9], índice h, editorial y tiempos de publicación, etc) que proporcionan una visión más rica del rendimiento de la revista.
7. Ponga a disposición una serie de indicadores a nivel de artículo para fomentar un cambio hacia la evaluación basada en el contenido científico del artículo en lugar de métricas sobre la revista en que fue publicado.
8. Fomente prácticas de autoría responsables y la provisión de información sobre las contribuciones específicas de cada autor.
9. Si la revista es de libre acceso o suscripción, elimine todas las limitaciones de reutilización en las listas de referencias de artículos de investigación, que estarán disponibles bajo la licencia “Creative Commons Public Domain Dedication” [10].
10. Elimine o reduzca las restricciones en el número de referencias en artículos de investigación y, en su caso, dirija la citación de la literatura primaria en favor de las revisiones con el fin de dar crédito al grupo(s) que registró por primera vez un hallazgo.

Para las organizaciones que proveen métricas

11. Sea abierto y transparente, proporcionando datos y métodos utilizados para el cálculo de todos los indicadores.
12. Proporcione los datos bajo una licencia que permita la reutilización sin restricciones, y facilite el acceso a los datos de cálculo, siempre que sea posible.
13. Tenga claro que la manipulación inadecuada de los indicadores no será tolerada; sea explícito acerca de lo que constituye la manipulación inadecuada y qué medidas se tomarán para combatir esto.
14. Cuando se utilizan, agregan o comparan indicadores tenga en cuenta las diferencias existentes entre los distintos tipos de artículos (por ejemplo, revisiones frente a artículos de investigación), y en las diferentes áreas científicas.

Para los investigadores

15. Cuando participe en los comités de toma de decisiones sobre la financiación, la contratación, la tenencia, o la promoción, realice evaluaciones basadas en el contenido científico en lugar de en las métricas de publicación.
16. Siempre que sea necesario, cite la literatura primaria en que las observaciones fueron por primera vez publicadas con el fin de dar el crédito a quien merece ese crédito.
17. Use una variedad de métricas de artículos e indicadores sobre las declaraciones personales o de apoyo, como evidencia del impacto de los artículos publicados individuales y otros productos de la investigación [11].
18. Cambie las prácticas de evaluación de la investigación que se basan inadecuadamente en los índices de impacto y promueva y enseñe las mejores prácticas que se centran en el valor y la influencia de los resultados específicos de la investigación.

Referencias

1. Adler, R., Ewing, J., and Taylor, P. (2008) Citation statistics. A report from the International Mathematical Union. www.mathunion.org/publications/report/citationstatistics0
2. Seglen, P.O. (1997) Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research. *BMJ* 314, 498–502.
3. Editorial (2005). Not so deep impact. *Nature* 435, 1003–1004.
4. Vanclay, J.K. (2012) Impact Factor: Outdated artefact or stepping-stone to journal certification. *Scientometrics* 92, 211–238.
5. The PLoS Medicine Editors (2006). The impact factor game. *PLoS Med* 3(6): e291 doi:10.1371/journal.pmed.0030291.
6. Rossner, M., Van Epps, H., Hill, E. (2007). Show me the data. *J. Cell Biol.* 179, 1091–1092.
7. Rossner M., Van Epps H., and Hill E. (2008). Irreproducible results: A response to Thomson Scientific. *J. Cell Biol.* 180, 254–255.
8. <http://www.eigenfactor.org/>
9. <http://www.scimagojr.com/>
10. <http://opencitations.wordpress.com/2013/01/03/open-letter-to-publishers>
11. <http://altmetrics.org/tools/>

Psychometric properties of the Minnesota Living with Chronic Heart Failure Questionnaire in a colombian population

Propiedades psicométricas del “Minnesota Living with Chronic Heart Failure Questionnaire” en una Población colombiana

Lyda Z Rojas^{1,2}, Juliana A Hernández¹, Silvia J Trujillo¹, Zayne M Roa¹, Adriana M Jurado¹,
Luis E Echeverría¹, Taulant Muka², Oscar H Franco^{2,3}

Suggested citation: Rojas LZ, Hernández JA, Trujillo SJ, Roa ZM, Jurado AM, Echeverría LE, et al. Psychometric properties of the Minnesota Living with Chronic Heart Failure Questionnaire in a colombian population. Rev Univ Ind Santander Salud. 2019;51(1): 11-22. doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v51n1-2019002> 

Abstract

Introduction: Although the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q) is one of the most widely used tools to assess Health-Related Quality of Life (HRQoL) in patients with chronic heart failure (CHF), it has not been validated in Latin American Spanish-speaking populations. **Objective:** We evaluated internal consistency and construct validity of the MLHF-Q in patients with CHF from Colombia. **Methods:** The Spanish version of the MLHF-Q was given to 200 patients. Cronbach's alpha was used to evaluate internal consistency. Confirmatory factorial Principal Component Analysis (PCA) and Rasch analysis were used to evaluate construct validity. The discriminative capacity was measured using the Mann-Whitney U test. **Results:** Median age was 64 years, 63% of the patients included in the study were men, and 79.5% had a left ventricular ejection fraction (LVEF) \leq 45%. The median of the total score of HRQoL was 40 points (Q1=20; Q3=55), physical dimension 11 points (Q1=4; Q3=23) and emotional dimension 7 points (Q1=3; Q3=13). Global internal consistency of MLHF-Q was 0.91 (95% CI 0.89 - 0.93). In the PCA, the three dimensions explained 47.7% and 54.0% in Rasch analysis, in which five items presented misfit. Worse HRQoL was observed among women than men in the emotional dimension ($p=0.047$). Discriminative capacity for the overall score of the MLHF-Q and their subscales was observed in age and New York Heart Association (NYHA) functional class ($p<0.05$). **Conclusions:** Our findings confirmed the three-factor structure of the MLHF-Q, and satisfactory level for internal consistency. Additionally, these results suggest that the questionnaire adequately reflects the severity of the disease. However, further studies are required to validate these findings in Colombian population and to evaluate the sensitivity to change of the MLHF-Q in longitudinal designs.

Keywords: Heart failure, quality of life, validation studies.

1. Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander, Colombia.

2. Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

3. University of Bern, Bern, Switzerland.

Correspondence: Lyda Z Rojas. Address: Calle 155A No 23-58 Urbanización El Bosque. Box 681001 Floridablanca, Colombia. Phone number: 6399292 Ext. 344. Email: lydarojas@fcv.org

Resumen

Introducción: El Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q) es uno de los instrumentos más utilizados para medir la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) en pacientes con Falla cardíaca Crónica (FCC); sin embargo, éste no ha sido validado en poblaciones latinoamericanas hispanohablantes. **Objetivo:** Evaluar la consistencia interna y validez de constructo del MLHF-Q en pacientes con FCC de Colombia. **Métodos:** La versión en español del MLHF-Q fue diligenciada por 200 pacientes. La consistencia interna se evaluó con el Alpha de Cronbach. La validez de constructo fue examinada por dos métodos: Análisis de Componentes Principales (ACP) confirmatorio y análisis Rasch. Se evaluó la capacidad discriminativa del instrumento con la prueba U-Mann-Whitney. **Resultados:** Mediana de edad de 64 años, 63% hombres y el 79.5% de los participantes tenían fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 45\%$. La mediana del puntaje total de CVRS fue 40 puntos (Q1=20; Q3=55), dimensión física 11 puntos (Q1=4; Q3=23) y dimensión emocional 7 puntos (Q1=3; Q3=13). La consistencia interna fue 0.91 (IC 95% 0.89 - 0.93). En el ACP, las tres dimensiones explicaron el 54.0% y 47.7% en el análisis Rasch, en éste último cinco ítems presentaron desajuste. Se observó peor CVRS en mujeres que en hombres en la dimensión emocional ($p=0.047$) y se evidenció capacidad discriminativa de las subescalas y el puntaje total del MLHF-Q en la edad y la clase funcional New York Heart Association (NYHA) ($p<0.05$). **Conclusión:** Nuestros hallazgos confirmaron la estructura de tres factores del MLHF-Q y un nivel satisfactorio para la consistencia interna. Adicionalmente, estos resultados sugieren que el cuestionario refleja adecuadamente la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, se requieren estudios adicionales en población colombiana para validar estos hallazgos y evaluar la sensibilidad al cambio del MLHF-Q en diseños longitudinales.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, calidad de vida, estudios de validación.

Introduction

Chronic Heart Failure (CHF) prevalence is over 5.8 million in the USA, and over 23 million worldwide¹. In Latin America, estimated Heart Failure (HF) prevalence is 1% (95% CI, 0.1 to 2.7%) with 199 per 100,000 person-year². The hospital readmission rates of patients with HF are 33%, 28%, 31%, and 35% at 3, 6, 12, and 24 to 60 months of follow-up (median duration of hospitalization of 7.0 days), with 1-year mortality rate of 24.5% (95% CI, 19.4 to 30.0%) and in-hospital mortality of 11.7% (95% CI, 10.4 to 13.0%)². Although mortality has decreased in CHF, the estimated survival rate is 50% and 10% at five and ten years after diagnosis³.

The burden of the disease in CHF involves several limitations in patients carrying out daily life activities, and affects health-related quality of life (HRQoL) more severely than other chronic diseases⁴. Several studies have shown that HRQoL of patients with HF is worse than the general population, or patients with other chronic diseases^{4,5}. Furthermore, the decline in quality of life of HF patients is not temporary, but rather progressive over time⁶. Nevertheless, measuring HRQoL in HF remains a challenge, and despite the existence of several instruments (generic and disease-specific) for assessing HRQoL, no consensus has been achieved on which instrument would be most suitable⁷.

The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q) is a disease-specific instrument, consisting of 21 items addressing a wide range of HRQoL and it is the most frequently used internationally. Since 1987, the MLHF-Q has been translated into more than 30 languages, including Spanish⁸⁻¹³ and it is used as an outcome measure in multiple clinical trials showing the best psychometric properties as to validity, reliability and sensitivity to change¹⁴⁻¹⁷.

Even though Spanish is spoken by 95% of Latin America's population, Brazil, where Portuguese is spoken, is the only regional country where the MLHF-Q has been validated¹⁸, while Colombia has no data available on the evaluation of the reliability and validity of the MLHF-Q. Therefore, we aimed to evaluate the internal consistency and construct validity of the MLHF-Q in patients with CHF in Colombia.

Methods

Study population

A cross-sectional study was conducted between February and October 2015 in the Heart Failure and Heart Transplant Clinic of Cardiovascular Foundation in Floridablanca city, Santander-Colombia. We included patients if they (i) were 18 years old or older and (ii) had a confirmed HF medical diagnosis by a cardiologist. Patients with mental sphere alterations or communication

limitations were excluded. All patients gave written informed consent and the Research Ethic Committee of the institution approved the research protocol.

In calculating our sample size, care was taken to comply with the 10-patient-per-analyzed-item criterion considered adequate for factorial analysis¹⁹. The sample was selected in a non-probabilistic way; all patients were invited to participate consecutively by a previously trained nurse who conducted the interviews upon medical control appointments.

Clinical screening

HRQoL was measured with the MLHF-Q¹¹, a specific self-report instrument for CHF patients. HRQoL questionnaire is made up of 21 items graded by the patient using a 6-point Likert-type scale ranging from 0 (no impairment) to 5 (very much impairment). The MLHF-Q groups the items in three dimensions: physical (8 items), emotional (5 items), and the overall score for HRQoL (21 items). Eight separate items, which do not assess a single construct or dimension of HRQoL, measure social and economic impairments of patients with HF and contribute to the overall score. The total score has a range between 0 and 105 points, the physical dimension (between 0 and 40), the emotional dimension (0 and 25) and the separate items on the socio-economic impairments (0 and 40). High scores on the MLHF-Q scale indicate impaired HRQoL. The MLHF-Q has a global internal consistency measured by Cronbach's alpha of 0.94 (95% CI, 0.91 to 0.95) and general intraclass correlation coefficient of 0.84, characteristics that make it suitable for use¹⁷.

Statistical analysis

Continuous variables are reported as median and quartiles (Q) unless stated otherwise, and categorical variables are presented as percentages. Internal consistency was evaluated through Cronbach's alpha coefficient²⁰. Kaiser-Meyer-Olkin's (KMO) index and Bartlett's test of sphericity were estimated to establish the pertinence of factorial analysis. KMO ≥ 0.7 was considered acceptable^{21,22}.

To evaluate construct validity of the questionnaire, two different approaches were used: first, the structure of the model originally proposed by Rector and Cohn⁸ was examined by means of confirmatory factorial principal component analysis (PCA). Dimensional structure was identified through varimax-type octagonal rotation, factor loading, and those ≥ 0.4 were considered

acceptable^{13,23}. Second, polytomous Rasch rating scale model was used to assess each specific questionnaire dimension according to the factorial structure proposed by literature²⁴. Thus, the first step was to evaluate the functioning of rating scale categories. A clearly progressive level of difficulty across item categories was expected as a criterion of adequate function. We also examined the standardized (ZSTD) fit statistics of persons for whom a score between ± 3 was expected.

For dimensionality evaluation, which is a fundamental requirement for construct validity, we applied the following criteria: (i) mean square information-weighted statistic (infit) and the outlier-sensitive statistic (outfit), with values between 0.7 and 1.3 indicate a good fit (ii) PCA of the residuals²⁵. Unidimensionality was violated if, besides the first factor, other factors had eigenvalues >3 , and the local dependency was assessed through the item residual correlations where values >0.5 may indicate that the response to one item may be determined by another. To detect the presence of differential item functioning (DIF), which occurs when groups within the sample respond differently from an individual item; we compared distinct levels of the trait by sex and age group (≤ 65 vs. >65 years). A Welch's t statistically significant ($p < 0.05$), and a difficulty difference ≥ 0.5 logits were considered evidence of uniform DIF.

Finally, discriminative capacity of the questionnaire was assessed by its ability to differentiate among subgroups of patients with different levels of CHF severity, taking into account the following hypothesis: women, higher age, superior New York Heart Association (NYHA) functional class and Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) under 45% will have higher scores of the MLHF-Q, by using the Mann-Whitney U test. All statistical tests were two-sided and a p -value < 0.05 was considered significant. Data were analyzed using Stata Statistical Software, version 14 and Winsteps 3.80.0.

Results

Characteristics of the study population

The proportion of missing data was 0%. During recruitment period, two hundred CHF patients fulfilled the selection criteria, agreed to participate and completed the questionnaire. Median age of participants was 64 (Q1=53; Q3=73) years old, 63.0 % were men, 79.5% had a LVEF $\leq 45\%$, and 24.0% subjects were in NYHA functional class III-IV. Sociodemographic and clinical characteristics of the study population are shown in **Table 1**.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the study population (n=200).

Variable	n (%)
Age (years) ^a	64 (53-73)
Sex	
Men	126 (63.0)
Women	74 (37.0)
Socioeconomic status	
Low	124 (62.0)
Medium	64 (32.0)
High	12 (6.0)
Education status	
Less than high school	132 (66.0)
High school	40 (20.0)
Greater than high school	28 (14.0)
Marital status	
Married/living in a free union	134 (67.0)
Widowers	27 (13.5)
Single	24 (12.0)
Divorced	15 (7.5)
Employment status	
Unemployed	71 (35.5)
Employees	50 (25.0)
Pensioner	43 (21.5)
Housewives	22 (11.0)
Students	14 (7.0)
Etiology of Chronic heart failure	
Ischemic	60 (30.0)
Chagas disease	40 (20.0)
Idiopathic	29 (14.5)
Multifactorial	27 (13.5)
Hipertensive	14 (7.0)
Valvular	12 (6.0)
Other (congenital, viral, peripartum and others)	18 (9.0)
LVEF (%)	
≤45	159 (79.5)
>45	41 (20.5)
Functional class NYHA	
I-II	152 (76.0)
III-IV	48 (24.0)
Charlson comorbidity index	
1	101 (50.5)
2	58 (29.0)
3	27 (13.5)
>3	14 (7.0)
Medications	
Beta-Blocker	194 (97.0)
ACE inhibitor	68 (34.0)
Angiotensin receptor blocker	110 (55.0)
Aldosterone antagonist	165 (82.5)
Diuretic	126 (63.0)
Digoxin	58 (29.0)

Source: authors. ^aMedian (first and third quartile). LVEF=Left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; ACE=Angiotensin-converting enzyme.

Psychometric analysis

Internal reliability

Cronbach's alphas coefficients ranged from 0.73 (social dimension) to 0.91 (physical dimension and total score) in the MLHF-Q, indicating satisfactory level for internal consistency. Descriptive analysis and internal consistency of the MLHF-Q are shown in **Table 2 and Supplementary Material Table S1**.

Table 2. Descriptive analysis and internal consistency of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (n=200).

Quality of life	Number of items	Median (Q1-Q3) ^a	Range	Cronbach's	95% CI
Physical dimension	8	11 (4-23)	0-40	0.91	0.89-0.93
Emotional dimension	5	7 (3-13)	0-24	0.80	0.76-0.85
Social	8	16 (10-22)	0-32	0.73	0.68-0.78
Total score	21	40 (20-55)	0-95	0.91	0.90-0.93

Source: authors. ^aQ1-Q3=First and third quartile.

Construct validity

The KMO statistic was 0.90, indicating sampling adequacy (**Supplementary Material Table S2**) and Bartlett's test of sphericity was statistically significant ($\chi^2(210)=2126.20$; $p=0.000$), suggesting that data were appropriate to be subjected to a factorial analysis²². All items in the first factor were associated to signs and symptoms of HF; this factor was identified such as physical dimension. The second factor, included four items of five items from the original questionnaire, and they were related to the patient's psychological response to disease; this factor was recognized as the emotional dimension. Finally, three items in the third factor were correlated to the patient's social relationships, thus this factor was named the social dimension. Then, confirmatory factorial PCA of three factors explained 54.03% of total variation in the study population, of which 30.6% was explained by the first factor, 15.8% the second factor and 7.6% the third dimension. Eigenvalue was 6.43 for the physical, 3.31 for the emotional, and 1.59 for the social dimension (**Supplementary Material Table S3**).

Table 3 shows factorial analysis, five of the 21 items demonstrated factor loadings between 0.4 and 0.6; four between 0.6 and 0.7; six between 0.7 and 0.8; four items had factor loadings >0.8 and, two items (14 and 16) did not adequately load (loading <0.4). Additionally, in **Table 3** we can distinguish physical,

Psychometric properties of the Minnesota Living with Chronic Heart Failure Questionnaire in a colombian population

emotional and social dimensions. Also, items 1, 8, 9, 10 (social) and 20 (emotional) have been reclassified in physical dimension. Conversely, emotional dimension

is preserved almost entirely, except for item 20. Finally, item 8 could belong to both, the physical and social dimension.

Table 3. Factorial principal component analysis with orthogonal varimax rotation (loadings) of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

Item	Factor1 (Physical)	Factor2 (Emotional)	Factor3 (Social)	Uniqueness
1. Swelling in your ankles, legs	0.5120 ^a			0.6223
2. Resting during day	0.7834 ^b			0.3565
3. Walking or climbing stairs difficult	0.8388 ^b			0.2816
4. Working around house difficult	0.8264 ^b			0.2747
5. Away from home difficult	0.7965 ^b			0.3158
6. Sleeping difficult	0.5547 ^b			0.6568
7. Relating to or doing things with friends or family difficult	0.6013 ^b			0.5491
8. Working to earn a living difficult	0.7058 ^a		0.4391 ^a	0.2883
9. Recreational activities difficult	0.6374 ^a			0.4775
10. Sexual activities difficult	0.4471 ^a			0.7653
11. Eating less foods I like			0.6183 ^a	0.5349
12. Shortness of breath	0.6765 ^b			0.4462
13. Fatigue	0.8216 ^b			0.2710
14. Hospitalization	----	----	----	0.7383
15. Medical costs			0.7819 ^a	0.3630
16. Side effects from medications	----	----	----	0.8387
17. Feeling burden to family or friends		0.7972 ^c		0.3314
18. Feeling loss of self-control		0.8719 ^c		0.2252
19. Being worried		0.7854 ^c		0.3146
20. Difficulty concentrating or remembering	0.4947 ^c			0.6825
21. Being depressed		0.7746 ^c		0.3204

Source: authors. ^aSingle items used in the construction of the overall score (social dimension); ^bPhysical dimension; ^cEmotional dimension.

Regarding Rasch analysis of the total score, the average measures of the rating scale of the MLHF-Q were ordered, progressing from -0.84 logits for rating scale category zero (no impairment) to 0.27 logits for rating scale category of five (very much impairment); disordered thresholds (response categories not working logically) were corrected by combining adjacent categories (**Supplementary Material Figure S1**); the result was a 3-point scale that met the criteria for rating scale. Eight persons had a ZSTD exceeding the value expected and were excluded from the analysis.

The person separation was 2.56 and reliability 0.87; for items these statistics were 5.00 and 0.96, respectively. Items 15, 16, 20, 14 and 10 showed fit statistics (Outfit, Infit) out of the established range for the analysis; statistics are shown in **Table 4**. In the PCA of residuals, 21 items and 192 persons explained the 42.0%. In

the first contrast, we observed 3.3 eigenvalues with residuals correlations higher than 0.50. Items 1, 15, 16 and 17 had a difference in difficulty ≥ 0.5 logits by groups of age with Welch *p* values under 0.05. There was no evidence of uniform DIF by sex groups. After removing the five misfit items, the overall fit of the data improved, with 47.7% of raw variance explained and only two items (6 and 11) maintaining their fit statistics above the range.

In the analysis of physical, emotional and social dimensions, disorders of the rating scale were not observed, in fact, all analyses were made with the original MLHF-Q codification. Social dimension's items explained 44.8% of the variance and had 1.7 eigenvalues in the first contrast, the residual did not present any important correlation. Item 8 (working to earn a living difficult) of social dimension had a slightly

lower value of the range. The eight items of physical dimension presented 2 eigenvalues in the first contrast and explained 57.4% of the raw variance; two of the

items were above and one item was below expected range as shown in **Table 4**.

Table 4. Severity levels, standard errors, and goodness-of-fit indexes of the 21 MLHF-Q items and by dimensions using Rasch analysis (n=192).

Items	Description	(logit) ^a	SE	MNSQ	
				Infit	Outfit ^b
Total					
15	Medical costs	-1.04	0.11	1.57	1.91
16	Side effects from medications	0.30	0.11	1.28	1.59
20	Difficulty concentrating or remembering	-0.38	0.11	1.13	1.56
14	Hospitalization	1.07	0.13	1.48	1.41
10	Sexual activities difficult	-0.34	0.11	1.35	1.33
6	Sleeping difficult	0.09	0.11	1.13	1.20
11	Eat less food you like	-1.58	0.12	1.17	1.10
9	Recreational activities difficult	-0.40	0.11	1.10	1.09
18	Feeling a loss of self-control	0.49	0.12	1.10	1.07
17	Feeling burden to family or friends	0.63	0.12	1.08	0.96
1	Swelling in your ankles, legs	0.90	0.13	1.01	0.98
19	Being worried	-0.09	0.11	1.00	0.99
7	Relating to or doing things with friends or family difficult	0.60	0.12	0.92	0.83
21	Being depressed	0.40	0.12	0.89	0.88
8	Working to earn a living difficult	-0.65	0.11	0.81	0.73
3	Walking or climbing stairs difficult	-0.43	0.11	0.77	0.72
5	Being away from home difficult	0.14	0.11	0.77	0.66
12	Shortness of breath	0.53	0.12	0.73	0.76
4	Working around house difficult	-0.02	0.11	0.73	0.65
2	Resting during day	0.04	0.11	0.60	0.57
13	Fatigue	-0.25	0.11	0.57	0.56
Physical					
6	Sleeping difficult	-0.04	0.06	1.70	1.88
7	Relating to or doing things with friends or family difficult	0.39	0.07	1.43	1.55
12	Shortness of breath	0.33	0.07	1.07	1.26
5	Being away from home difficult	0.03	0.07	0.95	0.83
4	Working around house difficult	-0.05	0.06	0.85	0.81
3	Walking or climbing stairs difficult	-0.36	0.06	0.80	0.75
2	Resting during day	-0.06	0.06	0.78	0.75
13	Fatigue	-0.24	0.06	0.60	0.65
Emotional					
20	Difficulty concentrating or remembering	-0.43	0.06	1.72	2.30
17	Feeling burden to family or friends	0.30	0.07	0.93	0.86
19	Being worried	-0.19	0.06	0.80	0.77
21	Being depressed	0.09	0.07	0.74	0.64
18	Feeling a loss of self-control	0.23	0.07	0.70	0.62
Social					
10	Sexual activities difficult	-0.08	0.05	1.25	1.29
16	Side effects from medications	0.24	0.05	1.10	1.28
14	Hospitalization	0.51	0.06	1.18	1.14
15	Medical costs	-0.33	0.05	1.07	1.17
9	Recreational activities difficult	-0.08	0.05	0.98	0.93
11	Eat less food you like	-0.55	0.05	0.86	0.90
1	Swelling in your ankles, legs	0.47	0.05	0.87	0.82
8	Working to earn a living difficult	-0.20	0.05	0.68	0.63

Source: authors. ^aδ level of severity (higher values indicate higher severity). ^bExpected range 0.7 - 1.3. **MLHF-Q**=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; **SE**=Standard error; **MNSQ**=Mean square fit statistic; **Infit**=Inlier-sensitive fit; **Outfit**=Outlier-sensitive fit.

In the emotional dimension, one item presented a severe misfit **Table 4**, the variance explained by these items was 54.0% and had 1.7 eigenvalues in the first contrast; correlation of -0.51 between items 19 and 20 was found. Eliminating item 20 and analyzing the remaining four items, all statistics were into the expected values (**Supplementary Material Table S4**) and the variance explained improved (**Supplementary Material Table S5**). It was not detected uniform DIF by sex or age group in any dimension. Wright maps are presented for each dimension evaluated (**Supplementary Material Figure S2**).

Contrast validity

Discriminative capacity of the MLHF-Q subscales and for the overall score was observed in age and NYHA functional class ($p < 0.05$). Worse HRQoL was observed among women than men in the emotional dimension ($p = 0.047$). Although higher HRQoL impairment was evident in LVEF $\leq 45\%$ compared with LVEF $> 45\%$ patients, it was not statistically significant (**Supplementary Material Table S6**).

Discussion

To the best of our knowledge, the present work is the first study that has assessed the psychometric properties of the MLHF-Q in a Spanish-speaking population of Latin America. We have evaluated the internal consistency, construct validity through the two methods (PCA and Rasch analysis), and the discriminative capacity of the MLHF-Q in outpatients with CHF in Colombia.

Interpretation of findings

The reliability of subscales and overall MLHF-Q showed a Cronbach's alpha acceptable to excellent, with coefficients similar to those in other populations: Australia, France, Hungary, Yugoslavia (physical dimension $\alpha = 0.91$); Hungary, Poland, Sweden (emotional dimension $\alpha = 0.80$); Israel, Italy (social dimension $\alpha = 0.73$), and Denmark, Spain, Yugoslavia (total score $\alpha = 0.91$)^{23,26}.

Regarding construct validity, we found that the three factors explain 47.7% and 54.03% of the overall score in the Rasch analysis and PCA, respectively, with similar results previously reported by another study²⁷, while in other studies the variance explained by these three factors has been higher (64.1 to 72%)^{9,10,19,28}. Also, we found the following similarities with other authors; Heo, et al.²⁷ evidenced that items (1 and 9) were loaded on physical dimension and items (14 and 16) presented

loading < 0.4 . Ho, et al.¹⁹ showed that item 1 was loaded on physical dimension. Finally, Moon, et al.²⁸ found that items (1, 9 and 10) were loaded on physical dimension.

Item 1 (Swelling in your ankles, legs) is part of the social dimension (another dimension) from original version; however, it has been reported that up to two thirds of patients admitted with acute HF presented hypervolemia signs such as jugular venous distension and peripheral edema, typical physiopathological manifestations of HF²⁹⁻³⁰, which support its correlation to the physical dimension. On the other hand, determine the most plausible dimension for item 10 (sexual activities difficult) is complicated, due to the multifactorial explanation (psychological, emotional, physical and medical) of HF patients' sexual activity³¹. Also, possible explanations for the differences found in the factor structure, variance explained, and eigenvalues with other authors could be sample size, culture, demographics and clinical characteristics, among others^{10,17}.

The MLHF-Q is interpreted by its total score, which results of averaging the score of all 21 items. However, this assumes that the total score is unidimensional. Nevertheless, Rasch analysis for the total score did not find evidence of unidimensional functioning. Moreover, it demonstrated misfitting of five items (10, 14, 15, 16, 20), and therefore confirming the existence of some problematic items in the composition of the total score. Elimination of items has been reported as a solution^{10,27}. Exclusion of problematic items in our study improved the general fit to the Rasch model.

Similar findings have been reported by Munyombwe, et al.¹⁰ who found that several items (7, 8, 10, 14, 16) presented misfit. Also, Bilbao, et al.²⁴ reported two misfitting items (1 and 10). Considering that misfitting items have been identified in a third factor presenting the social dimension, as also shown in the current study, several authors have suggested to add a third factor to the total score^{9,10,19,23,28}. However, it remains a challenge to reach a consensus on which of the different social factors proposed is the most appropriate and has the best psychometric properties, and therefore, future studies should examine further and use confirmatory techniques.

Regarding to response categories, we found difficulties in distinguishing between the response options very little (1) and little (2), or much (4) and very much (5). This pattern was also reported by Munyombwe, et al.¹⁰, who suggests that it could be explained by the sample size or an excess of response categories.

According to the findings of the item-map graphics for the subscales, some patients are in the bottom of the emotional and physical subscales person-item maps, denoting floor effects. This finding is consistent with Munyombwe, et al.¹⁰, and suggests that those subscales need more items to cover all the levels of the underlying trait. Nevertheless, some studies have reported either floor or ceiling effect in the analysis of total score of the MLHF-Q¹⁰.

In relation to other variables that measure different stages of disease severity, our results are consistent with a priori hypothesis. The MLHF-Q scores clearly discriminate between different stages of NYHA functional class and age. This has also been observed in both observational studies^{9,11,13}, as well as clinical trials, where it is the ideal setting for assessing sensitivity to change³²⁻³⁴.

Strengths and limitations

The strengths of our study include an adequate sample size, as also shown by the KMO statistic. Also, we provide complete analyses of the structural validity, using both factorial PCA and Rasch analysis. The present study has, however, some important limitations to consider. First, our study was conducted in a single HF center. Accordingly, study results cannot be considered a representative description of the HRQoL of all Colombia's HF clinics. Second, the MLHF-Q is a self-administered questionnaire and, in our study it was applied by a nurse because a high percentage of our population had low educational level, and therefore it could have affected the measurement of the HRQoL.

Conclusions

In conclusion, we have assessed the content, the internal consistency, construct and discriminative capacity of the MLHF-Q in patients with CHF from Colombia. We have confirmed the three-factor structure of MLHF-Q such as previous studies, and satisfactory level for internal consistency. Additionally, these results suggest that the questionnaire adequately reflects the severity of the disease. However further studies are required in Colombian population to validate these findings and to evaluate the sensitivity to change of the MLHF-Q in longitudinal designs.

Acknowledgements

The authors are grateful to patients participating in this study.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013; 113(6): 646-659. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
2. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderon M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of heart failure in Latin América: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016; 69(11): 1051-1060. doi: 10.1016/j.rec.2016.04.054.
3. Escobar A, Garcia-Perez L, Navarro G, Bilbao A, Quiros R, group C-HS. A one-year mortality clinical prediction rule for patients with heart failure. *Eur J Intern Med.* 2017. doi: 10.1016/j.ejim.2017.06.013.
4. Jaarsma T, Johansson P, Agren S, Stromberg A. Quality of life and symptoms of depression in advanced heart failure patients and their partners. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010; 4(4): 233-237. doi: 10.1097/SPC.0b013e328340744d.
5. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart.* 2002; 87(3): 235-241.
6. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, et al. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125(15): 1928-1952. doi: 10.1161/CIR.0b013e31824f2173.
7. Berry C, McMurray J. A review of quality-of-life evaluations in patients with congestive heart failure. *Pharmacoeconomics.* 1999;16(3): 247-271. doi: 10.2165/00019053-199916030-00003.
8. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J.* 1992; 124(4): 1017-1025.
9. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisis D, Middleton N, Sourtzi P, Lemonidou C, et al. Evaluation of the psychometric properties of the Greek version of the Minnesota Living With Heart Failure questionnaire. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2013; 33(4): 229-233. doi: 10.1097/HCR.0b013e3182930cbb.
10. Munyombwe T, Hofer S, Fitzsimons D, Thompson DR, Lane D, Smith K, et al. An evaluation of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

- using Rasch analysis. *Qual Life Res.* 2014; 23(6): 1753-1765. doi: 10.1007/s11136-013-0617-0.
11. Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont A, Alonso J, et al. Validation of the Spanish version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(3): 251-259.
 12. Parajon T, Lupon J, Gonzalez B, Urrutia A, Altimir S, Coll R, et al. Use of the Minnesota Living With Heart Failure Quality of Life Questionnaire in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57(2): 155-160.
 13. Naveiro-Rilo JC, Diez-Juarez DM, Romero Blanco A, Rebollo-Gutierrez F, Rodriguez-Martinez A, Rodriguez-Garcia MA. Validation of the Minnesota living with heart failure questionnaire in primary care. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(12): 1419-1427.
 14. Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L, et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail Rev.* 2014; 19(3): 359-367. doi: 10.1007/s10741-013-9394-7.
 15. Middel B, Bouma J, de Jongste M, van Sonderen E, Niemeijer MG, Crijns H, et al. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q). *Clin Rehabil.* 2001; 15(5): 489-500. doi: 10.1191/026921501680425216.
 16. Zanolta L, Zardini P. Selection of endpoints for heart failure clinical trials. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(6): 717-723.
 17. Garin O, Ferrer M, Pont A, Rue M, Kotzeva A, Wiklund I, et al. Disease-specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: a systematic review with meta-analyses. *Qual Life Res.* 2009; 18(1): 71-85. doi: 10.1007/s11136-008-9416-4.
 18. Saccomann IC, Cintra FA, Gallani MC. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure--Brazilian version--in the elderly. *Qual Life Res.* 2007; 16(6): 997-1005. doi: 10.1007/s11136-007-9170-z.
 19. Ho CC, Clochesy JM, Madigan E, Liu CC. Psychometric evaluation of the Chinese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Nurs Res.* 2007; 56(6): 441-448. doi: 10.1097/01.NNR.0000299849.21935.c4.
 20. Cronbach L. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika.* 1951; 16(3): 297-334.
 21. Kaiser H. An index of factorial simplicity. *Psychometrika.* 1974; 39: 32-36.
 22. Bartlett M. Test of significance in factor analysis. *Psychology.* 1950; 3: 77-85.
 23. Garin O, Ferrer M, Pont A, Wiklund I, Van Ganse E, Vilagut G, et al. Evidence on the global measurement model of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Qual Life Res.* 2013; 22(10): 2675-2684. doi: 10.1007/s11136-013-0383-z.
 24. Bilbao A, Escobar A, Garcia-Perez L, Navarro G, Quiros R. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health Qual Life Outcomes.* 2016; 14: 23. doi: 10.1186/s12955-016-0425-7.
 25. Tesio L. Measuring behaviours and perceptions: Rasch analysis as a tool for rehabilitation research. *J Rehabil Med.* 2003; 35(3):105-115.
 26. Mogle J, Buck H, Zambroski C, Alvaro R, Vellone E. Cross-Validation of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire. *J Nurs Scholarsh.* 2017; 49(5): 513-520. doi: 10.1111/jnu.12318.
 27. Heo S, Moser DK, Riegel B, Hall LA, Christman N. Testing the psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Nurs Res.* 2005; 54(4): 265-272.
 28. Moon JR, Jung YY, Jeon ES, Choi JO, Hwang JM, Lee SC. Reliability and validity of the Korean version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Lung.* 2012; 41(1): 57-66. doi: 10.1016/j.hrtlng.2011.09.011.
 29. Breidhardt T, Irfan A, Klima T, Drexler B, Balmelli C, Arenja N, et al. Pathophysiology of lower extremity edema in acute heart failure revisited. *Am J Med.* 2012; 125(11): 1124 e1- e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.12.015.
 30. Kataoka H. Clinical characteristics of lower-extremity edema in stage A cardiovascular disease status defined by the ACC/AHA 2001 Chronic Heart Failure Guidelines. *Clin Cardiol.* 2013; 36(9): 555-559. doi: 10.1002/clc.22159.
 31. Sztajzel J. Chronic heart failure and its consequences on the partner relationship. *Rev Med Suisse.* 2015; 11(498): 2313-2315.
 32. Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, Morgan TM, Moore JB, Stewart KP, et al. A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(4): 477-485. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.898916.
 33. Rector TS, Carson PE, Anand IS, McMurray JJ, Zile MR, McKelvie RS, et al. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(2): 217-225. doi: 10.1161/

CIRCHEARTFAILURE.111.964221.
 34. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise

capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. JAMA. 2013;309(8): 781-791. doi: 10.1001/jama.2013.905.

Supplementary Material

Supplementary Table S1. Internal consistency of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (n=200).

Item	Sign	Item-test correlation	Item-rest correlation	Average inter-item covariance	Alpha
1. Swelling in your ankles, legs	+	0.5822	0.5341	1.0813	0.9103
2. Resting during day	+	0.7345	0.6966	1.0416	0.9066
3. Walking or climbing stairs difficult	+	0.7535	0.7141	1.0266	0.9059
4. Working around house difficult	+	0.7907	0.7561	1.0169	0.9049
5. Away from home difficult	+	0.7732	0.7353	1.0182	0.9053
6. Sleeping difficult	+	0.5716	0.5136	1.0697	0.9107
7. Relating to or doing things with friends or family difficult	+	0.6543	0.6091	1.0611	0.9086
8. Working to earn a living difficult	+	0.7733	0.7325	1.0087	0.9052
9. Recreational activities difficult	+	0.6852	0.6292	1.0242	0.9080
10. Sexual activities difficult	+	0.4893	0.4180	1.0811	0.9132
11. Eating less foods I like	+	0.4451	0.3842	1.1037	0.9133
12. Shortness of breath	+	0.6911	0.6498	1.0542	0.9078
13. Fatigue	+	0.7934	0.7627	1.0300	0.9052
14. Hospitalization	+	0.4095	0.3432	1.1080	0.9143
15. Medical costs	+	0.3486	0.2780	1.1199	0.9157
16. Side effects from medications	+	0.4084	0.3454	1.1108	0.9141
17. Feeling burden to family or friends	+	0.5497	0.4948	1.0813	0.9110
18. Feeling loss of self-control	+	0.5369	0.4816	1.0848	0.9113
19. Being worried	+	0.6079	0.5555	1.0655	0.9097
20. Difficulty concentrating or remembering	+	0.4493	0.3875	1.1017	0.9133
21. Being depressed	+	0.6208	0.5722	1.0674	0.9094
Test scale				1.0646	0.9137

Supplementary Table S2. Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure of sampling adequacy.

Item	KMO
1. Swelling in your ankles, legs	0.9469
2. Resting during day	0.9449
3. Walking or climbing stairs difficult	0.8850
4. Working around house difficult	0.9479
5. Away from home difficult	0.8805
6. Sleeping difficult	0.9451
7. Relating to or doing things with friends or family difficult	0.9522
8. Working to earn a living difficult	0.9219
9. Recreational activities difficult	0.9147
10. Sexual activities difficult	0.9334
11. Eating less foods I like	0.8967
12. Shortness of breath	0.9440
13. Fatigue	0.9132
14. Hospitalization	0.7203
15. Medical costs	0.7414
16. Side effects from medications	0.8842
17. Feeling burden to family or friends	0.8598
18. Feeling loss of self-control	0.8335
19. Being worried	0.8543
20. Difficulty concentrating or remembering	0.8377
21. Being depressed	0.8817
Overall	0.9004

KMO=Kaiser-Meyer-Olkin.

Psychometric properties of the Minnesota Living with Chronic Heart Failure Questionnaire in a colombian population

Supplementary Table S3. Extraction of factors of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (n=200).

Dimension	Eigenvalue	Difference	Proportion	Cumulative
Physical	6.43121	3.11483	0.3062	0.3062
Emotional	3.31639	1.71791	0.1579	0.4642
Social	1.59847	.	0.0761	0.5403

Method: principal-component factors; Rotation: orthogonal varimax (Kaiser off); Likelihood Ratio test: independent vs. saturated: $\chi^2(210) = 2126.20$ Prob> $\chi^2 = 0.0000$.

Supplementary Table S4. Standardized residuals variance, eigenvalues in the 1st contrast and general coefficients of correlation between residuals (n=192).

Dimension	% Variance by measures	Eigenvalues unexplained variance in 1st contrast	Coefficients between residuals
Physical	57.4	2	All <0.50
Emotional	54.0	1.7	19-20 (-0.51)
Emotional without item 20	59.1	1.7	All <0.50
Social	44.8	1.7	All <0.50
Total	42.0	3.3	19-21 (0.52)

Supplementary Table S5. Severity levels, standard errors, and goodness-of-fit indices of the MLHF-Q emotional dimension without item 20 using Rasch analysis (n=192).

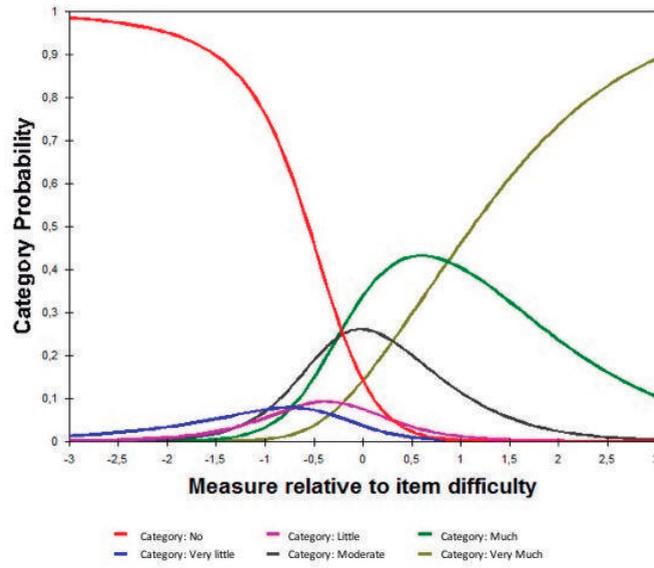
Items	Description	(logit)	SE	MNSQ	
				Infit	Outfit
17	Feeling burden to family or friends	0.29	0.08	1.21	1.18
21	Being depressed	-0.02	0.08	1.02	0.96
19	Being worried	-0.45	0.08	0.92	0.88
18	Feeling a loss of self-control	0.19	0.08	0.84	0.89

SE=Standard error; MNSQ=Mean square fit statistic; Infit=Inlier-sensitive fit; Outfit=Outlier-sensitive fit.

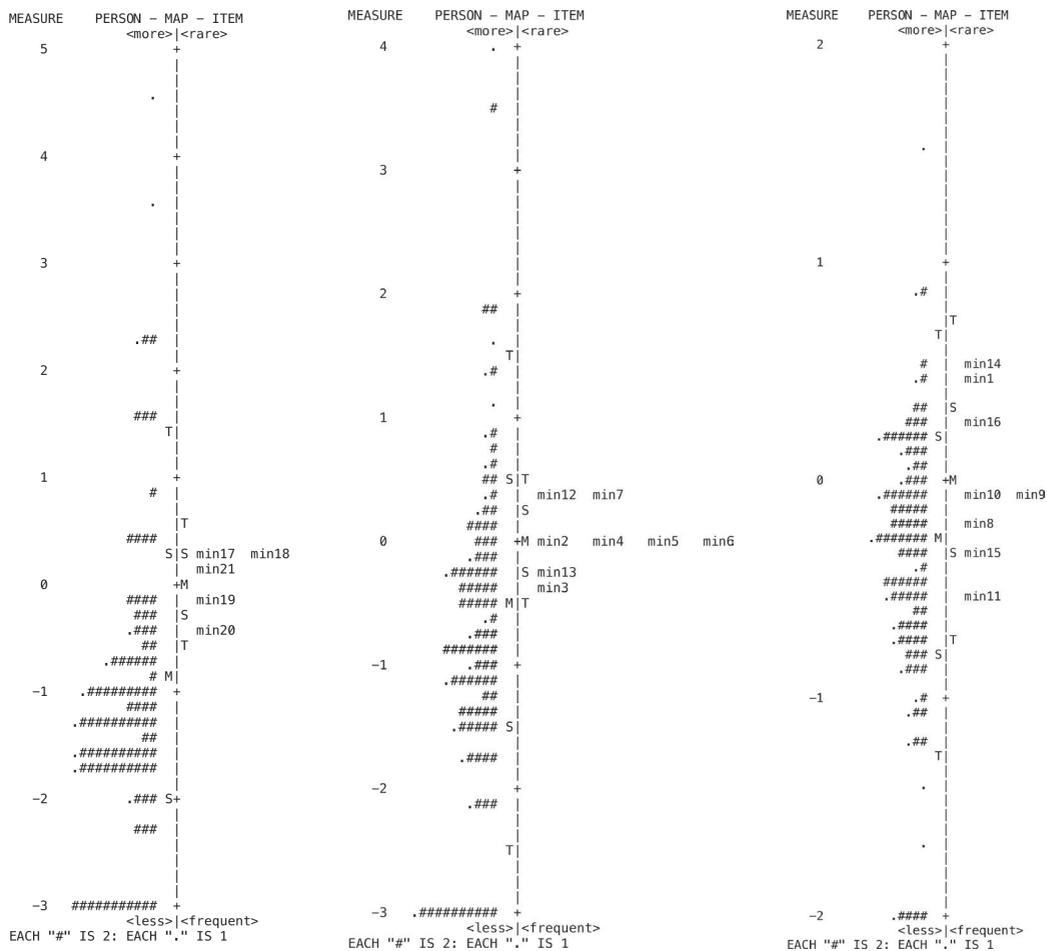
Supplementary Table S6. Discriminatory capacity of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (n=200).

Variable	Physical Median (Q1-Q3)	Emotional Median (Q1-Q3)	Social Median (Q1-Q3)	Total Median (Q1-Q3)
Sex				
Women	15 (4-26)	9 (4-15)	16 (9-23)	43 (23-58)
Men	10 (3-22)	7 (3-12)	16 (10-21)	35 (19-53)
p-value	0.433	0.047*	0.730	0.273
Age				
>65	18 (6-24)	9 (4-14)	17 (12-22)	45 (27-58)
≤65	8 (3-20)	6 (3-12)	15 (8-22)	29 (16-52)
p-value	0.002*	0.031*	0.182	0.005*
Functional class NYHA				
III-IV	27 (21-32)	12 (8-18)	23 (18-27)	61 (53-77)
I-II	7 (3-17)	6 (3-10)	13 (8-20)	28 (15-46)
p-value	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*
LVEF (%)				
≤45	18 (8-23)	8 (4-14)	14 (7-20)	45 (23-58)
>45	10 (3-22)	7 (3-12)	17 (10-22)	35 (20-54)
p-value	0.146	0.267	0.177	0.556

*=p-value <0.05 Mann-Whitney U test. Q1-Q3=First and third quartile; LVEF=Left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association.



Supplementary Figure S1. Category probability curves.



Supplementary Figure S2. Wright map for emotional, physical and social dimensions of the MLHF-Q using Rasch analysis (n=192). Each “#” = 2 people; each “.” = 1 person.

Determinación de Bifenilos policlorados (PCB's) en trabajadores de una empresa del sector eléctrico. Barranquilla - Atlántico, 2017

Determination of polychlorinated biphenyls (PCB's) in workers of a company in the electricity sector. Barranquilla - Atlantic, 2017

Aracely García Cuan¹, Ana Medina Buelvas², Jaime Pinedo Otálvaro¹, Nivaldo Rosales Hernández², Aldo Molina Solano²

Forma de citar: Garcia Cuan A, Medina Buelvas A, Pinedo Otálvaro J, Rosales Hernández N, Molina Solano A. Determinación de Bifenilos policlorados (PCB's) en trabajadores de una empresa del sector eléctrico. Barranquilla - Atlántico, 2017. Rev Univ Ind Santander Salud. 2019; 51(1): 23-32. doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v51n1-2019003> 

Resumen

Introducción: Se determinó Bifenilos Policlorados (PCB's) en sangre y pruebas de función orgánica para evaluación de la salud en trabajadores de una empresa del sector eléctrico. **Métodos:** Fueron seleccionados 61 trabajadores de la empresa Electricaribe S.A de Barranquilla, 30 expuestos al PCB's y 31 no expuestos, mayores de 18 años, sin patología establecida y que firmaron el consentimiento informado. Se analizó: glicemia, perfil lipídico, creatinina, nitrógeno ureico (BUN), bilirrubinas, fosfatasa alcalina, transaminasas pirúvica y oxaloacética, gamma-glutamyltranspeptidasa, T₃, T₄, hormona estimulante de la tiroides (TSH). Para la detección de PCB's, se utilizó un cromatógrafo de gases HP 5890 series II (Hewlett Packard), detector de captura de electrones (EDC) y columna DB-5 (30m x 0.25mm x 0.25µm). Los datos fueron procesados con el software Minitab 15, nivel de confianza 95%. **Resultados:** Se encontró que el 100% de trabajadores examinados presentaron cifras de PCB's inferiores al valor límite mínimo de detección del método cromatográfico utilizado: 4 µg/L de PCB's, y evaluaciones clínicas negativas para cualquier daño orgánico. **Conclusiones:** No se encontró diferencia significativa en los resultados obtenidos entre trabajadores expuestos y no expuestos al PCB's.

Palabras clave: Bifenilos policlorados, PCB's, electricistas, toxicidad.

Abstract

Introduction: Polychlorinated Biphenyls (PCB's) in blood and tests of organic function for evaluation of the health in workers of a company of the electrical sector were determined. **Methods:** We selected 61 company employees Electricaribe S.A. of Barranquilla, 30 exposed to PCB's and 31 unexposed, over 18 years without established pathology and that signed the informed consent. It was analyzed: glycemia, lipid profile, creatinine, blood urea nitrogen (BUN), bilirubin, alkaline phosphatase, pyruvic and oxaloacetic transaminase, gamma-glutamyltranspeptidase, T₃, T₄, thyroid stimulating hormone (TSH). For detection of PCB's, a chromatograph HP 5890 series II gas (Hewlett

1. Universidad Libre Seccional Barranquilla. Atlántico, Colombia

2. Electricaribe S.A E.S.P. Barranquilla, Colombia

Correspondencia: Aracely García Cuan. Dirección: Universidad Libre Barranquilla, Km 7 Antigua Vía Puerto Colombia. Teléfono: +(575) 3851057 Correo electrónico: agarcia@unilibrebaq.edu.co

Packard), electron capture detector (EDC) and DB-5 column (30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m) was used. The data were processed with Minitab 15 software, 95% confidence level. **Results:** It was found that 100% of workers examined showed PCB's values lower than the minimum limit value of detection of the chromatographic method used: 4 μ g / L of PCB's, and negative clinical evaluations for any organic damage. **Conclusions:** No significant difference in the results between exposed and unexposed to the PCB's workers.

Keywords: Polychlorinated biphenyls, PCB's, electricians, toxicity.

Introducción

Los PCB's son un grupo de más de 200 compuestos químicos organoclorados sintéticos. Algunos PCB's integran una familia de compuestos relacionados química y estructuralmente llamado "dioxinas", constituida por para-dibenzo-dioxinas-cloradas (PCDD) y los dibenzo-furanos-policlorados (PCDF), con propiedades tóxicas parecidas¹. Los PCB's se forman mediante la cloración de alguna de las diez diferentes posiciones del bifenilo (**Figura 1**). Se presentan, desde líquidos grasos hasta sólidos cerosos; tienen elevado punto de ebullición y propiedades de aislante eléctrico, son estables, no inflamables. Las principales aplicaciones son como refrigerantes y lubricantes en transformadores y otros equipos eléctricos².

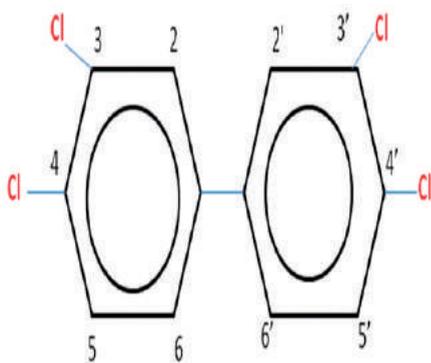


Figura 1. Derivado del bifenilo. Estructura del 3,3', 4,4' - tetrachlorobifenil (PBC-77)

Fuente: Elaborada por los autores.

En 1881, en Alemania, Schmitt-Schulz realizó la primera síntesis de PCB's³; en 1927, Swann Chemical Company clasificaba sus PCB's como comerciales puros, conocidos como Arocloros, según su contenido de cloro. Así, Aroclor 1254 se refiere a PCB's con 54% de cloro. Los Arocloros más utilizados como fluidos dieléctricos (Askarels) eran los Arocloros 1242, 1254 y 1260. Desde 1929, Monsanto inició su producción industrial y en 1935 absorbió a ésta empresa⁴. Actualmente, su uso está prohibido en casi todo el mundo y su fabricación, desde 1977 en Estados Unidos y 1983 en Alemania⁵.

Los PCB's, según el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), están incluidos entre los doce Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) más nocivos, los PCB's mantienen una persistencia alta en el ambiente y en el organismo humano (contacto accidental en la comunidad y profesional en trabajadores de la industria eléctrica), después de su emisión pueden permanecer desde tres semanas a dos años en el agua, y más de seis años en suelos y sedimentos, y 10 años en peces adultos contaminados con Bifenilos Policlorados, por lo tanto, son fuente de preocupación ambiental y de salud pública^{5,6}. En 2001, más de 100 países firmaron la Convención de Estocolmo para eliminar el uso de éstos⁷.

En Colombia, en 1996 se aprobó el Convenio de Basilea sobre el control de movimientos fronterizos de desechos peligrosos⁸ y desde 1997, el tema de PCB's, es desarrollado con el proyecto CERI y la cooperación técnica del gobierno de Canadá⁹.

Los efectos tóxicos causados en el organismo se relacionan con exposición ocupacional y/o accidental; desde el punto de vista ocupacional, (la exposición puede ocurrir durante la reparación y mantenimiento de transformadores con PCB's, en Colombia todavía en algunas zonas se encuentran transformadores con PCB's que pueden estar en uso, en desecho o en almacenamiento y su vida útil es hasta 35 años) o por la ingestión de alimentos con residuos¹⁰. La Salud Ocupacional o la Seguridad y Salud en el Trabajo es un campo especializado de la práctica médica, compuesto por diferentes disciplinas que se basan en técnicas dirigidas a promover el cuidado de la salud y el bienestar de los trabajadores; también, impedir la presencia de la enfermedad, la incapacidad o la muerte prematura, consistiendo esta en una de las iniciativas de la sociedad para proteger, promover y recuperar la salud de la población, en otras palabras, la salud ocupacional hace parte de la Salud Pública, de manera que todas estas acciones que propenden por la salud de estos trabajadores están incidiendo en la salud de la población, ya que al mantener la salud de los trabajadores, mejoran o tienen una

buena calidad de vida, que llega hasta sus familias y sociedad donde se desenvuelve el individuo, con repercusiones positivas para la sociedad, además de una excelente productividad para la empresa donde laboran.

Por su propiedad de asimilarse a los lípidos ("lipofilia") y su baja degradabilidad los PCB's tienden a acumularse a medida que avanzan en la cadena alimentaria; por esta razón, se encuentran en el tejido adiposo de animales terrestres, acuáticos y humanos, permaneciendo en ellos, con los consecuentes efectos toxicológicos^{11,12}.

La exposición a niveles muy altos de PCB's por poco tiempo (por ejemplo, los trabajadores que desmantelan transformadores eléctricos, etc.) puede provocar despigmentación de la piel, brotes tipo acné, náuseas, vómitos, dolores de cabeza, mareos, adormecimiento y hormigueo en las pantorrillas, daño hepático¹³.

La exposición prolongada a los PCB's está vinculada con alteraciones inmunitarias, del sistema nervioso y endocrino, la función reproductora y la aparición de cáncer^{14,15}. Varios estudios realizados en trabajadores expuestos reportan el aumento de diversos tipos de cáncer, como de hígado¹⁶, páncreas¹⁷⁻¹⁹, gastrointestinal, piel, linfomas no Hodgkin, vías biliares y cerebro²⁰⁻²². Los metabolitos del PCB's (dioxinas) inducen la transcripción de genes específicos como *Ahr* y *Cyt-P450*, *CyP1A1*, *CyP1A2*, *CyP1B1* que codifican proteínas particulares del metabolismo de xenobióticos, principalmente, la enzima citocromo P-450 1A1 que promueve la generación de productos tóxicos²³. Asimismo, regula la expresión de genes relacionados con la síntesis de: aldehído deshidrogenasa citosólica, glucuroniltransferasa y la glutatiónreductasa²⁴. El efecto cancerígeno se debe a la afinidad de las dioxinas por el receptor arilhidrocarburo (gen *Ahr*) que se halla en todos los tejidos^{25,26}.

Algunos estudios, en la población general, han reportado que las concentraciones séricas de estos compuestos organoclorados se correlacionan positivamente con la edad^{27,28} pero otros, que los niveles promedio están disminuyendo^{29,30}.

El objetivo de éste trabajo fue la búsqueda en sangre de niveles tóxicos de PCB's y sus efectos a nivel orgánico en los trabajadores con mayor exposición de una empresa eléctrica de Barranquilla.

Metodología

Estudio descriptivo transversal realizado en una muestra de la población de trabajadores de una empresa del sector eléctrico de Barranquilla, muestra constituida por 30 personas expuestas al PCB's y 31 personas no expuestas. Los trabajadores participantes fueron voluntarios, escogidos bajo muestreo no probabilístico por cuotas donde se tomaron dos grupos que difieren en la exposición, con edades entre 18 y 65 años, cuyo criterio de inclusión fue que no presentaran patologías de base y que firmaran el consentimiento informado. Al inicio del estudio se realizó una encuesta para obtener la información requerida en la selección del personal. Así, en el grupo de expuestos al PCB's, trabajadores del servicio de mantenimiento de equipos y redes eléctricas, todos del género masculino, se tuvo en cuenta el tiempo de exposición, los resultados de laboratorio, signos y síntomas. Para el grupo de no expuestos, se tomó personal administrativo de la empresa, de ellas, 49.1% (n = 13) del género femenino, con oficio no relacionado con el agente en estudio y que, además, fueron catalogados por análisis clínico como personas sanas (Figura 2).

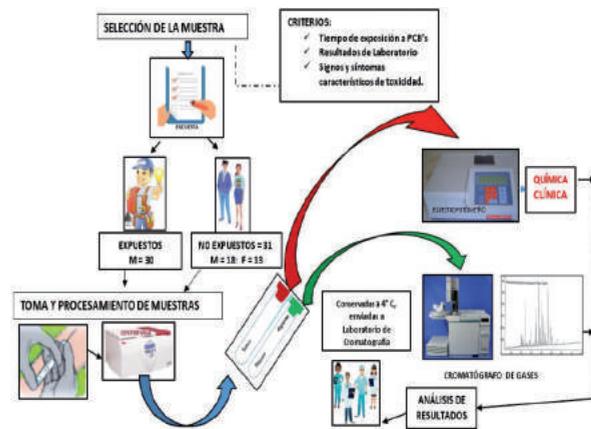


Figura 2. Esquema del diseño metodológico.

A cada paciente, se le extrajo 10 ml de sangre venosa, la cual se distribuyó en dos tubos Vacutainer, uno con heparina y el otro, limpio y seco. Las muestras de plasma obtenidas fueron almacenadas a 4°C y enviadas al Laboratorio de Cromatografía de la Universidad Industrial de Santander (UIS, Bucaramanga) para el análisis de bifenilos policlorados. A las muestras de suero se les practicó, a través de la EPS vinculada con la empresa, los exámenes de laboratorio clínico por métodos enzimáticos colorimétricos: glicemia por el método glucosa oxidasa/peroxidasa; colesterol total, utilizando el método colesterol esterasa/oxidasa;

colesterol de alta densidad (HDLc) por precipitación con polietilenglicol a pH 10; triglicéridos, el método glicerolfosfato oxidasa/peroxidasa; bilirrubina total, método de Walter Gerarde, el nitrógeno ureico (BUN), por la reacción de Berthelot y creatinina, Jaffé modificado cinético; la medición de la actividad enzimática de: fosfatasa alcalina aplicando un método cinético optimizado, las Transaminasas Glutámico-Oxalacética (GOT), Transaminasas Glutámico-Pirúvica (GPT) y Gamma-GlutamilTranspeptidasa (GGT), el método UV cinético; la hormona estimulante de la tiroides (TSH), T_3 y T_4 por inmunoanálisis. Además, se les practicó un hemograma para observar alteraciones de elementos formes sanguíneos.

Para el tratamiento de las muestras, a cada una se le hizo test de ELISA para VIH.

En la determinación de bifenilos policlorados en plasma se aplicó el método propuesto por Atuma³¹. El análisis cromatográfico se efectuó en cromatógrafo de gases (GC) HP 6890 Serie PLUS (Hewlett-Packard, Palo Alto, California, EE.UU.), dotado con Detector de Captura de Electrones (ECD) y columna DB-5 [5%-fenil-poli (metilsiloxano), 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m]. La inyección se realizó en modo splitless ($V_{iny} = 1 \mu$ L). Se utilizó como material de referencia las mezclas certificadas de Arocloros 1016, 1221, 1232, 1242, 1248, 1254 y 1260 en n-hexano (AccuStandard Inc., 125 Market Street, New Haven, CT 06513, EE.UU.). Para el método empleado se registró, el nivel mínimo de cuantificación (NMC = 2 NMD), 8 μ g/L y el nivel mínimo de detección (NMD), 4 μ g/L del detector de captura de electrones (ECD), de los PCB's (Arocloros) totales. Se obtuvieron los cromatogramas por GC/ECD de la mezcla del material certificado de PCB's y de los extractos obtenidos por extracción líquido-líquido continua de las muestras de plasma.

Los valores críticos de concentración en suero para el riesgo de efectos adversos sobre la salud fueron establecidos por la Human Biomonitoring Commission Values (HBM), a partir de la suma de los bifenilos policlorados 138, 153 y 180: HBMI = 3,5 μ g/L (por debajo de este valor no hay riesgo) y HBMI = 7,0 μ g/L (para valores iguales o mayores, si hay riesgo). Las concentraciones séricas entre estos dos valores indican riesgo de una fuente de exposición potencial, a la cual debe reducirse sus efectos³²

Se utilizó el software Minitab 15, ($\alpha = 0.05$) en las pruebas Chi-Cuadrado y Exacta de Fisher para verificar la asociación entre la exposición al PCB's

y la concentración de diferentes biomarcadores en la sangre de los trabajadores; también, se utilizó la V-CUADRADA DE CRAMER como indicador de la fuerza de asociación entre variables, rango [0,1], a fin de detectar posibles afectaciones del PCB's en la salud de estas personas.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Libre.

Resultados

La edad predominante (63.3%) entre los trabajadores expuestos a PCB's fue de 46 a 55 años, y entre los no expuestos, el grupo de 36 a 45 años presentó la mayor frecuencia (48.4%). En los no expuestos la edad promedio fue de 39.3 años, población más joven debido a su cargo de oficinas o de servicios técnicos no expuestos al PCB's.

El 90% (n = 27) del grupo de los expuestos tenían el mayor tiempo, más de 15 años, de estar laborando en la empresa; mientras que, sólo ocho trabajadores (26.6%) de los no expuestos se hallaron en este grupo. El 46.6% de los no expuestos tenían 1 a 5 años de labores en esta empresa (**Figura 3**).

El análisis de las encuestas reveló que el 100% de los trabajadores expuestos laboraban turnos de ocho horas diarias; el 56% de éstos, trabajaban tres horas de taller en mantenimiento de equipos eléctricos al interior de la empresa y las horas restantes, en la reparación e instalación de redes eléctricas en el exterior. Sólo el 10% de los trabajadores expuestos tenía contacto directo con sustancias líquidas provenientes de transformadores (aceite dieléctrico) y 90% de ellos, ocasionalmente.

Respecto a la protección individual, el 100% de los trabajadores participantes en la investigación afirmaron que la empresa les proporcionaba medidas de protección laboral como uniforme completo, gafas y guantes. Todos hacen uso de éstas, pero con diferente frecuencia: el 93% usa siempre las medidas de protección laboral, mientras tanto, el 7% algunas veces.

El 95% de trabajadores expuestos dieron respuesta negativa a problemas de salud relacionados con el trabajo, presentando buen estado de salud en el momento del examen médico.

La **Tabla 1**, muestra el número de trabajadores de cada grupo, expuestos y no expuestos, que revelaron cifras de algunos biomarcadores en sangre fuera de los valores normales esperados.

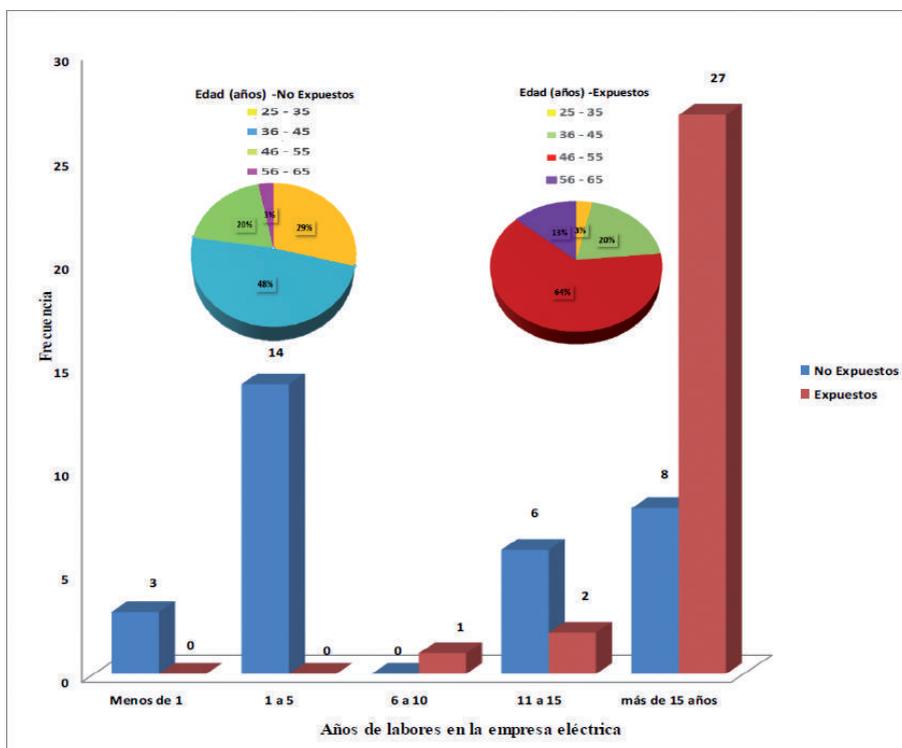


Figura 3. Distribución de frecuencia según edad y tiempo laborando en los talleres de la empresa eléctrica, personal expuesto y no expuesto al PCB's. Barranquilla.

Metabolismo: El 86.7 % de los trabajadores expuestos se diagnosticaron como normoglicémicos. Solo el 10% de ellos, tuvieron glicemias >100 y < 126 mg / dL, ameritando una evaluación de los antecedentes personales y familiares de diabetes y estilos de vida de cada uno, con el fin de evaluar inicio de diabetes tipo 2 y posibles variables de riesgo. Ningún trabajador de los no expuestos al PCB's presentó hiperglicemia; probablemente, los trabajadores expuestos tienen mayor exposición a los carbohidratos debido a su labor que demanda mucha energía, lo que los hace ingerir alimentos no balanceados en sus lugares de trabajo, generalmente, en las calles de la ciudad. Asimismo, no se encontró ningún valor de glicemia ≥ 126 mg /dL, entre ambos grupos.

El 63.3% de los trabajadores expuestos y 74% no expuestos tuvieron una colesterolemia < 200 mg/dL (valor normal). Ninguno de los evaluados no expuestos mostró cifras superiores a 240 mg/dL, mientras que si se observó en el 6% de los expuestos.

El 100% de los trabajadores expuestos y no expuestos evaluados presentaron niveles de colesterol HDL > 35 mg/dL, el cual es el parámetro, lo que está de acuerdo con las cifras de colesterol total obtenidas. Según valores normales del método utilizado, sólo tres

trabajadores de los expuestos (10%) y ocho de los no expuestos (25.8%), tuvieron resultados inferiores a 40 mg/dL, pero mayores a 35 mg/dL.

Cifras menores a 100 mg/dL de LDL colesterol se encontraron en 36.7% y 38.7% para expuestos y no expuestos, respectivamente; entre tanto, presentaron cifras superiores a 100 mg/dL, el 63.3% de los expuestos y 51.3% de los no expuestos.

En 36.7% de los participantes expuestos y 38.7% de los no expuestos se observaron valores superiores a 30 mg/dl de VLDL colesterol, constituyendo un factor de riesgo importante para aterosclerosis.

El 40.0% de evaluados expuestos presentó niveles de triglicéridos >150 mg/dl, con un porcentaje similar, 41.9%, los no expuestos; valores > 500 mg/dl fueron hallados en el 3.3% de los expuestos; mientras que, entre los no expuestos no hubo ningún caso. Valores entre los expuestos que ameritan un programa de vigilancia epidemiológica para riesgo cardiovascular.

Sistema renal: ningún trabajador presentó afección renal. El 100% de los trabajadores evaluados, expuestos y no expuestos, presentaron cifras de creatinina y de nitrógeno ureico (BUN) dentro del rango normal.

Tabla 1. Distribución de la frecuencia según resultados de glicemia, perfil lipídico, nitrógeno ureico y creatininemia en trabajadores del sector eléctrico, expuestos y no expuestos al PCB's, Barranquilla.

	Expuestos (n)	%	No expuestos (n)	%
Glicemia (mg/dL)				
< 70	1	3.3	1	3.2
≥ 70 a 100	26	86.7	30	96.8
> 100 y < 126	3	10.0	0	0
Total	30	100	31	100
Colesterol total (mg/dL)				
Normal < 200	19	63.3	23	74.2
Medio 200 a 240	11	37.7	6	19.3
Alto > 240	0	0.0	2	6.5
Total	30	100	31	100
Colesterol HDL (mg/dL)				
Normal, 40 a 60				
< 40	3	10.0	8	25.8
> 40	27	90.0	23	74.2
Total	30	100	31	100
Colesterol LDL (mg/dL)				
Normal < 100	11	36.7	12	38.7
Medio 100 a 160	12	40.0	15	48.4
Alto > 160	7	23.3	4	12.9
Total	30	100	31	100
Colesterol VLDL (mg/dL)				
Normal, 2 - 30	19	63.3	19	61.3
Alto > 30	11	36.7	12	38.7
Total	30	100	31	100
Triglicéridos (mg/dL)				
Normal < 150	17	56.7	18	58.1
Medio ≥ 150 a 500	12	40.0	13	41.9
Alto > 500	1	3.3	0	0.0
Total	30	100	31	100
Nitrógeno ureico, BUN (mg/dL)				
Normal, 6 a 20 mg/dL				
< 6	30	100.0	31	100.0
Total	30	100	31	100
Creatinina (mg/dL)				
Normal hasta 1.3 mg/dL				
< 1.3	30	100.0	31	100.0
Total	30	100	31	100

Fuente: Datos del grupo investigador.

Sistema hepático: Cabe resaltar que se obtuvieron valores normales para cada una de las enzimas examinadas: transaminasas pirúvicas, 0 a 40 UI/L, y oxaloacética, 0 a 41 UI/L, la fosfatasa alcalina, 60-300 UI/L, excepto la GGPT, que resultó por debajo del rango normal, 8-61 UI/L, en el 90% y 93.5% de los trabajadores expuestos y no expuestos, respectivamente, demostrando que los participantes del estudio, quienes son una fiel representación de la población, no presentan afección hepática.

Sistema endocrino: las pruebas tiroideas TSH, T₃ y T₄ de los trabajadores evaluados (100%), expuestos y no expuestos se hallaron dentro de límites normales.

Los resultados del hemograma, de expuestos y no expuestos, fueron normales. El 100% de los trabajadores expuestos y no expuestos resultaron VIH negativo para el test de ELISA.

El 100% de los trabajadores presentaron cifras de PCB's en plasma inferiores al valor límite mínimo de tolerancia, para permitir daño a la salud.

Los datos de los exámenes bioquímicos y detección de PCB's en sangre, detallados en las tablas antes señaladas, fueron evaluados estadísticamente, estableciéndose la **Tabla 2**, con el resultado de la comparación de estos datos.

Tabla 2. Análisis de asociación entre la exposición al PCB's y el nivel de los biomarcadores en sangre de trabajadores expuestos y no expuestos, de una empresa del sector eléctrico de Barranquilla.

Biomarcadores	Resultados	EXPUESTOS		NO EXPUESTOS		Chi-cuadrado	Prueba exacta Fisher	V-Cuadrada de Cramer	P
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	(p-Value)	(p-Value)		
Glicemia	>100 mg/dL	3	10.0	0	0.0	0,094	0.11	0,046	NS**
	200-240 mg/dL								NS
Colesterol Total	mg/dL	11	36.7	6	19.0	0.315	0.301	0.038	
Colesterol HDL	< 40 mg/dL	3	10.0	8	25.8	0.598	0.792	0.0046	NS
Colesterol LDL	> 160 mg/dL	7	23.3	4	12.9	0.602	0.599	0.017	NS
Colesterol VLDL	> 30 mg/dL	11	36.7	12	38.7	1.0	1.0	0.00	NS
Triglicéridos	> 150 mg/dL	13	43.3	13	41.9	0.914	1.0	0.0002	NS
STGO*	> 30 UI/L	0	0.0	0	0.0				
SGPT*	> 41 UI/L	0	0.0	0	0.0				
GGPT	> 50 UI/L	3	10.8	2	8.2	0.148	0.18	0.035	NS
BUN*	> 6 mg/dL	0	0.0	0	0.0		0.237	0.036	NS
Creatinina*	> 1,3 mg/dL	0	0.0	0	0.0				
Fosfatasa Alcalina*	> 300 UI/L	0	0.0	0	0.0	0.149	0.194	0.03	NS
Bilirrubina total*	> 1.9 mg/dL	0	0.0	0	0.0				
PCB's +	≥ 4 µg/L	0	0.0	0	0.0				

Fuente: datos del grupo investigador.

* Ninguno (0.0%) de los trabajadores evaluados, expuestos y no expuestos, presentaron cifras anormales.

**NS: No fueron estadísticamente significativas.

+ Todos los trabajadores presentaron resultados inferiores al "Nivel mínimo de detección (NMD): 4 µg/L" de la técnica cromatográfica de gas utilizada.

Discusión

La biomonitorización³³ o cuantificación de las concentraciones de sustancias o metabolitos tóxicos en muestras de sangre y fracciones, orina, tejidos y fluidos como pelos, uñas, leche materna, entre otros, pueden demostrar si los niveles de PCB's son mayores que lo normal, pero no pueden determinar cuándo o por cuanto tiempo estuvo expuesto o si afectará la salud, de acuerdo con la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ASTDR)⁵, es decir, el efecto de los PCB's sobre la salud es difícil de establecer como sucede con los Compuestos Orgánicos Persistentes (COPs)³⁴, en específico, las dioxinas³⁵.

En esta investigación no se demostró daño a la salud en la población ocupacionalmente expuesta, lo cual concuerda con estudios realizados anteriormente a nivel mundial por otros grupos de investigadores:

El NIOSH (Instituto Nacional para la Seguridad Ocupacional y Salud) estudió trabajadores de mantenimiento expuestos a los PCB's en dos compañías eléctricas. Las concentraciones de PCB's en sangre eran mucho más elevadas en esos trabajadores que en el nivel nacional de fondo (12 a 298 partes por mil millones [ppmm] versus 10 a 20 ppmm). Los trabajadores no demostraron tener ningún efecto sobre su salud, ni siquiera cloroacné³⁶.

Lawton, et al. estudiaron la salud de 194 trabajadores fuertemente expuestos al PCB's durante un promedio de 15 años, con algunos casos hasta 35 años. El primer informe de trabajadores seguidos hasta 1976 no mostró efectos adversos. Una reevaluación en 1979 tampoco produjo evidencias de efectos adversos sobre la salud de estos trabajadores³⁷.

Del mismo modo, no hay evidencia concluyente sobre que los niveles plasmáticos de PCB's en la población de trabajadores de la empresa eléctrica, no expuestos y expuestos ocupacionalmente, dieran por resultado efectos agudos, probablemente, debido a que la sensibilidad usada en el método de cromatografía de gas no fue lo suficiente para ser detectados y proporcionar datos que sirvieran de base para la comparación.

En esta población de expuestos no se observaron efectos adversos al PCB's. Los valores normales de los exámenes clínicos evaluados reflejan un buen estado de salud.

Lo anterior concuerda con estudios realizados⁵, en donde concluyeron que los PCB's están disminuyendo en sangre humana y animal, probablemente, por la disminución en su uso, las recomendaciones de uso por parte de las autoridades competentes, y el cuidado durante la manipulación por parte de las empresas que los utilizan con fines industriales (Salud Ocupacional).

Conclusiones y recomendaciones

En las muestras de plasma, de los trabajadores expuestos y no expuestos que participaron en el estudio, no se detectaron PCB's por encima del nivel mínimo de detección del método empleado, decir, los resultados fueron inferiores a 4 µg/L.

En general, los resultados obtenidos de las evaluaciones clínicas muestran que no existen evidencias para cualquier daño orgánico en todos los trabajadores expuestos y no expuestos a PCB's, presentando buen estado de salud al momento del examen.

La edad promedio del grupo de expuestos fue de 48.9 años (\pm 6.4 años, Desviación Estándar), esto se traduce en población con mayor exposición por la edad, permitiendo una mejor comparación entre exposición y compromiso orgánico.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos de las

evaluaciones clínicas entre trabajadores expuestos y no expuestos al PCB's.

La Salud Ocupacional y la Salud Pública son un pilar fundamental para que la salud del trabajador se mantenga y sea productivo, se sienta útil a la sociedad, y sea saludable para disfrutar de las actividades cotidianas.

Para optimar los análisis de riesgo para la salud se sugiere, continuar con evaluaciones periódicas a los trabajadores ocupacionalmente expuestos a los PCB's, la capacitación permanente para concientizarlos sobre el uso obligatorio de elementos de protección personal que eviten mayor contacto, bloqueando las vías de entrada del PCB's al organismo y realizar ensayos de: polimorfismo genético, que afecta la capacidad de un organismo para biotransformar un xenobiótico, de genotoxicidad y de citotoxicidad.

Agradecimientos

A la Universidad Libre Seccional Barranquilla y Electricaribe S.A. por los fondos para la realización del presente estudio.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS): Las dioxinas y sus efectos en la salud humana; 2014.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS): "Polychlorinated biphenyls: Human health aspects. Concise international chemical assesment document 55". Informe de consenso científico. Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS); 2003.
3. Moreno Grau MA, García Brage A. Toxicología Ambiental: Evaluación de riesgo para la salud humana. Editorial Mc Graw Hill. 2003, pp. 305.
4. Robin MM. The World According to Monsanto: Pollution, Corruption, and the Control of the World's Food Supply, New Press; 2010.
5. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). Bifenilos Policlorados (PCB's).
6. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). Bifenilos policlorados PCB's.
7. Eskenazi B, Chevrier J, Goldman Rosas L, Anderson HA, Bornman M, Bouwman H, et al. The pine river statement: human health consequences of DDT use. Environ Health Perspect. 2009; 117(9): 1359-1367. doi: 10.1289/ehp.11748.

8. Colombia, Congreso de la República. Ley 253 de 1996. mediante la cual Colombia adhiere al Convenio de Basilea. Bogotá D.C. 1996.
9. Colombia, Congreso de la República. Ley 1196 del 5 de julio del 2008. Por medio de la cual se aprueba el "Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes". Diario. Bogotá, D.C. Oficial No. 47.011. P. 1-77.
10. Instituto Nacional de Salud Pública, Grupo factores de riesgo ambiental. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Protocolo de vigilancia en salud pública. Intoxicaciones por sustancias químicas. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (Min Salud).2016, Versión 02: 1-75.
11. Alcarraz M, Flores A, León J. Aislamiento primario de microorganismos lipolíticos a partir de efluentes de curtiembres. Laboratorio de Microbiol Amb Biotecnol; 2005.
12. Carrillo Cruz A, Moreno Figueredo G, Lara Osorio M. Toxicología de las dioxinas y su impacto en la salud humana. Rev Med Vet. 2010; 19.
13. Miller-Pérez C, Sánchez-Islas E, Mucio-Ramírez S. Los contaminantes ambientales bifenilos policlorinados (PCB) y sus efectos sobre el sistema nervioso y la salud. Salud Ment. 2009; 32(4): 335-346.
14. Ruiz P, Faroon O, Moudgal CJ, Hansen H, De Rosa CT, Mumtaz M. Prediction of the health effects of polychlorinated biphenyls (PCB's) and their metabolites using quantitative structure-activity relationship (QSAR). Toxicol Lett. 2008; 181(1): 53-65. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.06.87015. Organización Mundial de la Salud (OMS). Centro de Prensa. Las dioxinas y sus efectos en la salud humana; 2014.
16. Tharappel JC, Lee EY, Robertson LW, Spear BT, Glauert HP. Regulation of cell proliferation, apoptosis, and transcription factor activities during the promotion of liver carcinogenesis by polychlorinated biphenyls. Toxicol Appl Pharmacol. 2002; 179(3): 172-184. doi: 10.1006/taap.2001.9360.
17. Luna-Sánchez S, Lobeto Martínez MR, Garay Muñoz JS. Exposición laboral a hidrocarburos clorados y cáncer: revisión de la bibliografía reciente. Med Segur Trab; 2014; 60(235): 406-419. doi: <http://dx.doi.org/10.4321/S0465-546X2014000200012>.
18. Alguacil J, Porta M, Malats N, Kauppinen T, Kogevinas M, Benavides F, et al. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Carcinogenesis. 2002; 23(1): 101-106.
19. Ojajärvi A, Partanen T, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Occupational exposure and pancreatic cancer: a meta-analysis. Occup. Environ med. 2000; 57(5): 316-324.
20. Oakley GG, Devanaboyina U, Robertson LW, Gupta RC. Oxidative DNA damage induced by activation of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. Chem Res Toxicol. 1996; 9(8): 1285-1292. doi: 10.1021/tx960103o.
21. Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, Wolff MS, Gertig DM, Hunter DJ, et al. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002; 11(12): 1560-1565.
22. Zhang Y, Wisw JP, Holford TR, Xie H, Boyle P, Zahm SH, et al. Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. Am J epidemiol 2004; 160(12): 1177-1183. doi: 10.1093/aje/.
23. Carpenter OD. Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. Rev Environ Health. 2006; 21: 1-23.
24. Korkalainen M. Structure and expression of principal proteins involved in dioxin signal transduction and potentially in dioxin sensitivity. Publications of the National Public Health Institute, KTL A11/2005.
25. Toumisto J, Pekkanen J, Kiviranta H, Tukiainen E, Vartiainen T, Viluksela, M. Dioxin cancer risk-example of hormesis. Dose Response. 2005; 3(3): 332-341. doi: 10.2203/dose-response.003.03.004.
26. Argemi E, Cianni N, Porta A. Disruption endocrina: perspectivas ambientales y salud pública. Acta Bioquim Clin Latinoam. 2005; 39(3): 291-300.
27. Patterson DG, Turner WE, Caudill SP, Needham LL. Total TEQ reference range (PCDDs, PCDFs, cPCBs, mono-PCBs) for the US population 2001-2001. Chemosphere. 2008; 73(Suppl 1): S261-277. doi: 10.1016/j.chemosphere.2007.08.074.
28. Patterson DG, Won Ly, Turner WE, Caudill SP, Dipietro ES, McClure PC, et al. Levels in the U.S. population of those persistent organic pollutants (2003-2004) included in the Stockholm Convention or in other long-range transboundary air pollution agreements. Environ Sci Technol. 2009; 43(4): 1211-1218. doi: 10.1021/es801966w.
29. Furst P. Dioxins, polychlorinated biphenyls and other organohalogen compounds in human milk. Level, correlations, trends and exposure through breastfeeding. Mol Nutr Food Res. 2006; 50(10): 922-933. doi: 10.1002/mnfr.200600008.

30. Humbert O, Sergeev O, Altshul L, Korricks SA, Williams PL, Claude E, et al. Temporal trends in suero concentrations of polychlorinated dioxins, furans, and PCBs among adults women living in Chapaevsk, Russia: a longitudinal study from 2000 to 2009. *Environ Health*. 2011;10: 62. doi: 10.1186/1476-069X-10-62.
31. Atuma S. Method for the determination of PCB congeners and chlorinated pesticides in human blood serum. *Enviro Contaminat Toxicol*. 1999; 62(1): 8-15. doi: 10.1007/s001289900834.
32. Human Biomonitoring Commission (HBM Commission). Human biomonitoring (HBM) is an important tool in environmental medicine to asses and evaluate the level of internal exposure of the general population, population groups and individuals to environmental toxins.
33. Ibarluzea J, Aurrekoetxea J, Porta M, Sunyer J, Ballester F. La biomonitorización de sustancias tóxicas en muestras biológicas de población general. *Gaceta Sanit*. 2016; 30(Suppl 1) : 45-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.02.012>.
34. Garcia-Cuan A, Porto DR, Lalinde MJS. Panorama actual de los contaminantes orgánicos persistentes. *Biociencias*. 2012, 7(1): 81-88.
35. Loayza J, Silva M, Arce G, Casafranca A. Gestión integral de residuos de bifenilos policlorados – PCB (Aspectos generales y ciclo de vida). *Rev Per Quim Ing Quím*. 2015; 18(2): 31-39.
36. Smith AB. Draft report: Cross-Sectional Survey of a Group of Workers Occupationally Exposed to Polychlorinated Biphenyls (PCB) at an Electrical Equipment Manufacturing Plant. *Br J Ind Med*. 1982; 39(4): 361-369.
37. Lawton RE, Ross MR, Feingold J, Brown JF. Effects of PCB exposure on biochemical and hematological findings in capacitor workers. *Envir Health Perspect*. 1985; 60: 165-184. doi: 10.1289/ehp.8560165.

Leishmaniasis cutánea inducida por especies de *Leishmania Viannia* en ratones BALB/c y eficacia de un tratamiento tópico

Cutaneous leishmaniasis by *Leishmania Viannia* species in BALB/c mice and efficacy of a topical treatment

Laura F Neira¹, Diana P Peña¹, Angélica M Vera¹, Julio C Mantilla¹, Patricia Escobar¹

Forma de citar: Neira LF, Peña DP, Vera AM, Mantilla JC, Escobar P. Leishmaniasis cutánea inducida por especies de *Leishmania Viannia* en ratones BALB/c y eficacia de un tratamiento tópico. Rev Univ Ind Santander Salud. 2019; 51(1): 33-42 doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v51n1-2019004> 

Resumen

Introducción: La diversidad de las formas clínicas de la leishmaniasis del Nuevo Mundo (desde formas cutáneas localizadas a diseminadas o formas mucosas) causada por especies del subgénero *Viannia* podría inferir en la eficacia de los tratamientos tópicos. El objetivo del presente trabajo fue determinar las características de la leishmaniasis cutánea producida por infecciones con *Leishmania (V.) braziliensis* y *L.(V.) panamensis* en ratones BALB/c y la eficacia de un mismo tratamiento tópico. **Materiales y métodos:** Después de la infección con cada una de las especies se realizó seguimiento de las lesiones determinando su tamaño (mm²) y características macroscópicas, cada siete días por 150 días. Las características histopatológicas (en lesiones y órganos) fueron determinadas 70, 106 y 150 días post-infección y la eficacia de un tratamiento tópico (cura de lesión y parasitológica) fue determinada después del tratamiento con un gel de miltefosina aplicado una vez al día por 20 días sobre las lesiones. **Resultados:** Se observó un aumento del tamaño de las lesiones en ambos grupos de ratones, sin embargo, un mayor tamaño de las lesiones e intensidad de la respuesta inflamatoria con menos alteraciones epidérmicas fue encontrada en los ratones infectados con *L. (V.) braziliensis*. En ningún grupo se encontraron parásitos en órganos (nódulos, bazo e hígado) ni diferencias en la efectividad del tratamiento tópico utilizado. **Conclusión:** La eficacia del tratamiento tópico utilizado no fue afectada por las diferencias macro y microscópicas encontradas en la leishmaniasis producida por las dos especies de *Leishmania* evaluadas.

Palabras clave: *L.(V.) braziliensis*, *L.(V.) panamensis*, ratones BALB/c, miltefosina, patrones histopatológicos, tratamiento tópico, gel.

Abstract

Introduction: The efficacy of topical treatments could be affected by the diversity of clinical forms (localized or disseminated cutaneous forms, mucosal forms) of New World-leishmaniasis caused by species of *Leishmania* from the subgenus *Viannia*. The aim of this study was to determine the cutaneous leishmaniasis features produced after infection with *Leishmania (V.) braziliensis* and *L. (V.) panamensis* in BALB/c mice and to determine the efficacy of

1. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Patricia Escobar. Dirección: Km² Vía el Refugio sede UIS Guatiguará, Piedecuesta, Santander. Teléfono: +57 6340000. Correo electrónico: pescobar@uis.edu.co

one topical treatment. **Materials and methods:** Cutaneous leishmaniasis lesions were followed up after infection determining their lesion-size (mm²) and other macroscopic characteristics every 7 days for 150 days. Histopathological patterns (in lesions and organs) were determined 70, 106 and 150 days post-infection and the efficacy (lesion and parasitological cure) of miltefosine gel applied topical once a day for 20 days was determined. **Results:** An increase of size-lesions was observed in both groups of mice, however, a higher lesion- size and inflammatory response but lower epidermal changes were observed in *L. (V.) braziliensis* compared with *L. (V.) panamensis* infected ones. No parasites were observed in organs (nodules, spleen and liver) and no differences were observed in the effectiveness of the used topical treatment. **Conclusion:** The efficacy of the topical treatment used was not affected by the macro and microscopic differences produced after infection by the two *Leishmania* species evaluated.

Keywords: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) panamensis*, BALB/c mice, miltefosine, histopathological patterns, topical treatment, gel.

Introducción

Leishmaniasis son un conjunto de manifestaciones clínicas causadas por diferentes especies de protozoarios del género *Leishmania* y transmitida al hospedero mamífero a través de insectos flebótomos. Sus formas clínicas dependen de la especie de parásito involucrada y del estado inmune del hospedero siendo la Leishmaniasis Cutánea (LC) el síndrome más común con una prevalencia de 0,7-1,2 millones de casos a nivel mundial¹. El tratamiento se basa en el uso parenteral de antimoniales pentavalentes (Sb^V) y en caso de falla terapéutica o contraindicaciones se utiliza la anfotericina B (AmB) y sus formas lipídicas, el isetionato de pentamidina, el sulfato de paromomicina y la miltefosina. Estos tratamientos convencionales sistémicos presentan eficacia variable, efectos tóxicos como pancreatitis, falla cardíaca y renal y están contraindicados en mujeres embarazadas e inmunosuprimidos. Generalmente son aplicados en protocolos largos y dolorosos, en puestos de salud alejados a las viviendas lo cual hace que los pacientes abandonen el tratamiento (no adherencia) ocasionando falla terapéutica². Los tratamientos tópicos constituyen una alternativa atractiva, de fácil administración, bajo costo y toxicidad, de gran utilidad en pacientes con lesiones tempranas, pequeñas y únicas³⁻⁴. No obstante, deben ser aplicados con precaución en pacientes con leishmaniasis causadas por especies dermatrópicas del Nuevo Mundo (especies de *Leishmania* del subgénero *Viannia*) debido al potencial riesgo de diseminación y/o la heterogeneidad clínica⁴. Algunos tratamientos tópicos como termoterapia, electroterapia o la terapia fotodinámica y el uso de formulaciones tipo ungüentos o cremas conteniendo paromomicina, imiquimod o AmB han mostrado efectividad en algunos casos de LC³⁻⁴. Sin embargo, no hay un tratamiento ideal en LC, pues el fármaco, la dosis y el tiempo de tratamiento debe ser individualizado dependiendo de la especie de parásito involucrada, de las características del huésped y las características clínicas de la enfermedad⁵.

La leishmaniasis del Nuevo Mundo (leishmaniasis tegumentaria americana) es multiforme en sus manifestaciones clínicas (de lesiones cutáneas localizadas a formas diseminadas y/o formas destructivas de las mucosas)⁵⁻⁷. Las lesiones cutáneas generalmente son indoloras y crónicas auto-limitadas afectando principalmente zonas expuestas a los vectores como la cara y extremidades. Pueden resolverse espontáneamente o formar lesiones no cicatrizantes que requieren tratamiento. Inician como una pápula eritematosa que evoluciona a un nódulo que se ulcera pudiendo ser únicas o múltiples en varias áreas del cuerpo resultantes de la diseminación hematogena o linfática del parásito⁷. Microscópicamente se observan diferentes patrones histológicos en humanos siendo el más común el de dermatitis difusa (85% de los pacientes con LC) que muestra una epidermis hiperplásica, ulcerada, escamocostras e infiltrado dérmico difuso con macrófagos vacuolados, plasmocitos, linfocitos y amastigotes intracelulares en las papilas dérmicas. Otros patrones como el de dermatitis granulomatosa (de granulomas epitelioides, linfocitos y plasmocitos y escasas células gigantes y amastigotes), el de dermatitis granulomatosa tipo tuberculoide (con vasculitis y áreas de necrosis fibrinoide) o el de dermatitis difusa con epidermis normal o atrófica y macrófagos vacuolados conteniendo abundante amastigotes, pueden ser observados⁷⁻⁸.

La infección por *L. (V.) panamensis* en humanos se presenta inicialmente como una pápula que después de 1-2 semanas empieza a evolucionar hasta llegar a una lesión ulcerada de bordes elevados algunas veces con pequeñas lesiones satélites y adenopatía localizada. La lesión incrementa lentamente de tamaño y profundidad y se auto-limita (la mayoría de las veces) después de cuatro meses de seguimiento^{7,9}. Los amastigotes se encuentran intracelularmente en los macrófagos de la región superior de la dermis (adyacente a la epidermis) observándose áreas con necrosis. El número de

amastigotes es mayor en la lesión papular inicial que en la úlcera. El perfil inflamatorio revela la predominancia de macrófagos, linfocitos en la unión epidermis-dermis, algunos granulomas y áreas con necrosis. También se observan células plasmáticas, células gigantes y vasculitis⁶⁻⁸. La LC producida por *L. (V.) braziliensis* ha mostrado lesiones nodulares eritematosas, induradas con ulceración central y presencia de exudado⁶. Microscópicamente se observa infiltrado dérmico inflamatorio mixto superficial con presencia de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y células epiteloides con epidermis ulcerada superpuesta, encontrándose macrófagos parasitados con amastigotes⁶⁻⁷. Las diferencias clínicas e histopatológicas entre la infección con *L.(V.) panamensis* vs *L.(V.) braziliensis* en el modelo murino, podrían estar involucradas en la respuesta a los tratamientos tópicos. Este trabajo pretende determinar estas características de la LC producida por infecciones con estas dos especies de *Leishmania* del género *Viannia* en ratones BALB/c y la eficacia de una misma formulación tópica.

Materiales y métodos

Parásitos: Se utilizaron promastigotes de *L. (V.) braziliensis* (MHOM/BR/75/M2903) y *L. (V.) panamensis* (MHOM/PA/71/LS94) los cuales fueron mantenidos en medio Drosophila de Schneider (Sigma Aldrich®, St. Louis, USA) suplementado con 10% de suero bovino fetal inactivado con calor (SBFi, Gibco, Grand Island, USA), a 26°C.

Ratones, infección y sacrificio: Se utilizaron ratones BALB/c de 8-10 semanas los cuales fueron mantenidos en condiciones controladas de temperatura, humedad, comida y agua *ad libitum*. Los estudios fueron desarrollados de acuerdo a la guía y protocolos para el cuidado y uso de animales de laboratorio aprobado por el Comité de Ética (Código D16-00730) de la Universidad Industrial de Santander.

Los ratones BALB/c fueron infectados con 5×10^5 promastigotes/ratón en el dorso, vía subcutánea. Un grupo (N=7) fue infectado con *L.(V.) panamensis* y otro (N=7) con *L. (V.) braziliensis*.

Los animales fueron sacrificados utilizando una mezcla de anestésicos (Xilacina y Ketamina) a los 70 (N=2), 106 (N=2) y 150 (N=3) días post infección (p.i). Se realizaron improntas para determinar la presencia del parásito y se recolectaron fragmentos de las lesiones, piel, bazo, hígado y ganglios linfáticos los cuales fueron colocados en una solución de

formalina tamponada al 10% (pH 7,0) para estudios histopatológicos. Las improntas fueron coloreadas con Giemsa y las biopsias fueron deshidratadas e incluidas en bloques de parafina para ser cortadas con micrótopo (5 μ m) y posteriormente coloreadas con hematoxilina y eosina.

Evolución macroscópica de las lesiones post-infección (p.i.): Fue determinada, ratones infectados con *L. (V.) panamensis* (N=7) y con *L. (V.) braziliensis* (N=7). A partir de su aparición, las lesiones (nódulos y/o úlceras) empezaron a medirse utilizando un caliper digital cada siete días hasta el fin del experimento (150 días p.i.). El área de las lesiones (mm^2) fue calculada y se realizó registro fotográfico. Se determinó el delta o velocidad de crecimiento de las lesiones mediante el cociente de la resta de los valores de tamaño y tiempo de evolución de las lesiones ($\text{mm}^2/\text{día}$).

Evaluación histopatológica de las lesiones: Fue determinada 70, 106 y 150 días p.i. En la epidermis se determinó la presencia de acantosis (aumento en la proliferación celular), hiperqueratosis (engrosamiento del estrato corneo y aumento de queratina), paraqueratosis (núcleos en las células del estrato corneo) y espongirosis (visualización de los desmosomas). En la dermis se determinó la presencia de infiltrado inflamatorio (invasión de leucocitos), de granulomas (acúmulo de células inflamatorias), de fibrina y leucocitos y la presencia de células plasmáticas, macrófagos, linfocitos, eosinófilos, polimorfonucleares y bacterias. En el bazo se determinó el estado de los nódulos esplénicos, el infiltrado celular y la presencia de células plasmáticas. En el hígado la presencia de granulomas, fibrosis y aglomeración de sinusoides. En los ganglios poplíteos se determinó la respuesta inflamatoria. En todos los órganos se determinó la presencia de amastigotes.

Los resultados se expresaron utilizando una escala semi-cuantitativa ajustada a cada patrón histopatológico teniendo en cuenta tanto el grado de la variable leve (1-15/campo), moderado (16-30/campo) o severo (>30/campo) en 50 campos microscópicos¹⁷.

Determinación de la eficacia del tratamiento tópico: Dos grupos de ratones con LC de cada especie (N=2) fueron tratados tópicamente a los 70 días p.i con una formulación tipo gel conteniendo 0,5% de miltefosina (MTF) (Cayman, Michigan, USA) aplicando una dosis día por 20 días²⁰. El tamaño de las lesiones fue determinado semanalmente y la efectividad del tratamiento fue determinada dividiendo el tamaño

de las lesiones antes del tratamiento con el tamaño 15 días después del fin del tratamiento x 100. Los resultados fueron comparados con el grupo control. La presencia de parásitos se evaluó microscópicamente en las improntas de las lesiones y órganos coloreadas con Giemsa.

Análisis de resultados: Los resultados fueron analizados utilizando el software GraphPad Prism® Version 6,0 (GraphPad Software Inc. San Diego, CA, USA). Los datos fueron expresados con la media ± desviación estándar (DS). La evolución del tamaño de lesiones de cada grupo fue analizada utilizando la prueba t de Student múltiple. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los resultados del análisis histopatológico fueron analizados por dos observadores independientes obteniendo el índice de concordancia Kappa para las variables estudiadas.

Resultados

Evolución de las lesiones: La evolución de las lesiones (nódulo y úlcera) en las dos especies de *Leishmania* se muestran en la **Figura 1**. Se registró un aumento progresivo del tamaño de las lesiones en los diferentes días hasta los 150 días de observación. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en el tamaño de las lesiones entre las dos especies de *Leishmania* siendo de mayor tamaño las producidas por *L. (V.) braziliensis* que las de *L. (V.) panamensis*. En los días 70, 106 y 150 p.i. el tamaño promedio de los nódulos en infecciones por *L. (V.) braziliensis* fue de 44,1; 67,4; 106,7 mm² en y de 25,2; 55,2; 93,6 mm² en los infectados con *L. (V.) panamensis*. El tamaño promedio de las úlceras fue de 4,2; 10,5; 24,1 mm² en *L. (V.) braziliensis* y 2,1; 5,9; 10,13 mm² en *L. (V.) panamensis*.

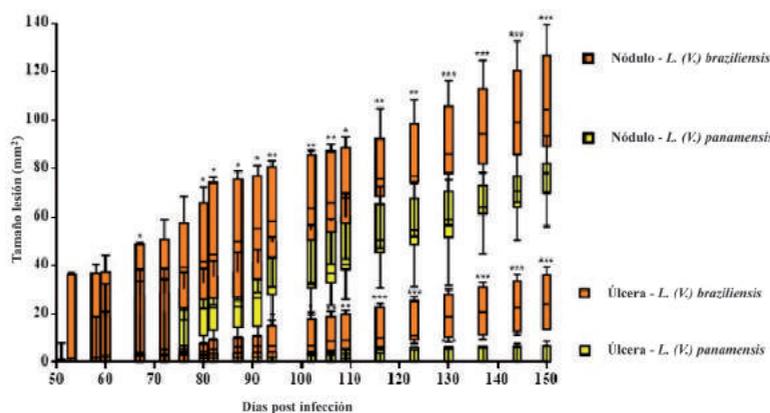


Figura 1. Evolución de las lesiones producidas en ratones BALB/c infectados con *Leishmania*. La figura muestra en diferentes días post-infección el área (mm²) del nódulo y de la úlcera que presentaron los ratones infectados con *L. (V.) panamensis* (amarillo) y *L. (V.) braziliensis* (naranja) *Diferencias significativas $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,005$.

Características macroscópicas de las lesiones: Las lesiones de los ratones infectados con *L. (V.) panamensis* iniciaron macroscópicamente como una pápula 62-67 días p.i. la cual se transformó en un nódulo elevado e indurado de morfología irregular. La formación de úlcera fue evidenciada en el 57% de los ratones infectados presentándose como una leve a moderada invaginación recubierta de piel con centro eritematoso y con formación de costra en algunas de ellas (**Figura 2A**). La velocidad de crecimiento promedio del nódulo fue 0,3 mm²/día.

Las lesiones en los ratones infectados con *L. (V.) braziliensis* empezaron a evidenciarse 50-60 días p.i. (primero que en las infecciones por *L. (V.) panamensis*) con la formación de una pápula que se transformó en un nódulo regular (ovoide) y menor elevación que en *L. (V.)*

panamensis. El 100% de los ratones formó una úlcera central, de bordes eritematosos y fondo necrótico. La velocidad de crecimiento promedio del nódulo fue de 0,45 mm²/día. Algunas lesiones presentaron secreción purulenta y eritema en su periferia. La formación de costra se observó en todos los ratones infectados (**Figura 2B**).

En todas las improntas de las lesiones se observaron microscópicamente la presencia de abundantes amastigotes extra e intracelulares (**Figura 2**). En las improntas de órganos no se observaron parásitos.

Análisis histopatológico: Después de la infección y dependiendo de los días en que fueron sacrificados los animales (70, 106 y 150 días p.i.), se observaron cambios estructurales en las diferentes capas de la piel

(epidermis, dermis e hipodermis) como se muestra en la **Figura 3** para *L. (V.) panamensis* y **Figura 4** en *L. (V.) braziliensis*. En la **Figura 3A y 4A** se muestra la estructura de piel normal distinguiéndose la capa basal, granulosa y el estrato corneo de la epidermis, el

tejido conjuntivo laxo irregular con fibras de colágeno, fibroblastos y macrófagos dispersos de la dermis; el tejido graso de la hipodermis y el tejido muscular adyacente (**Figura 3A y 4A**).

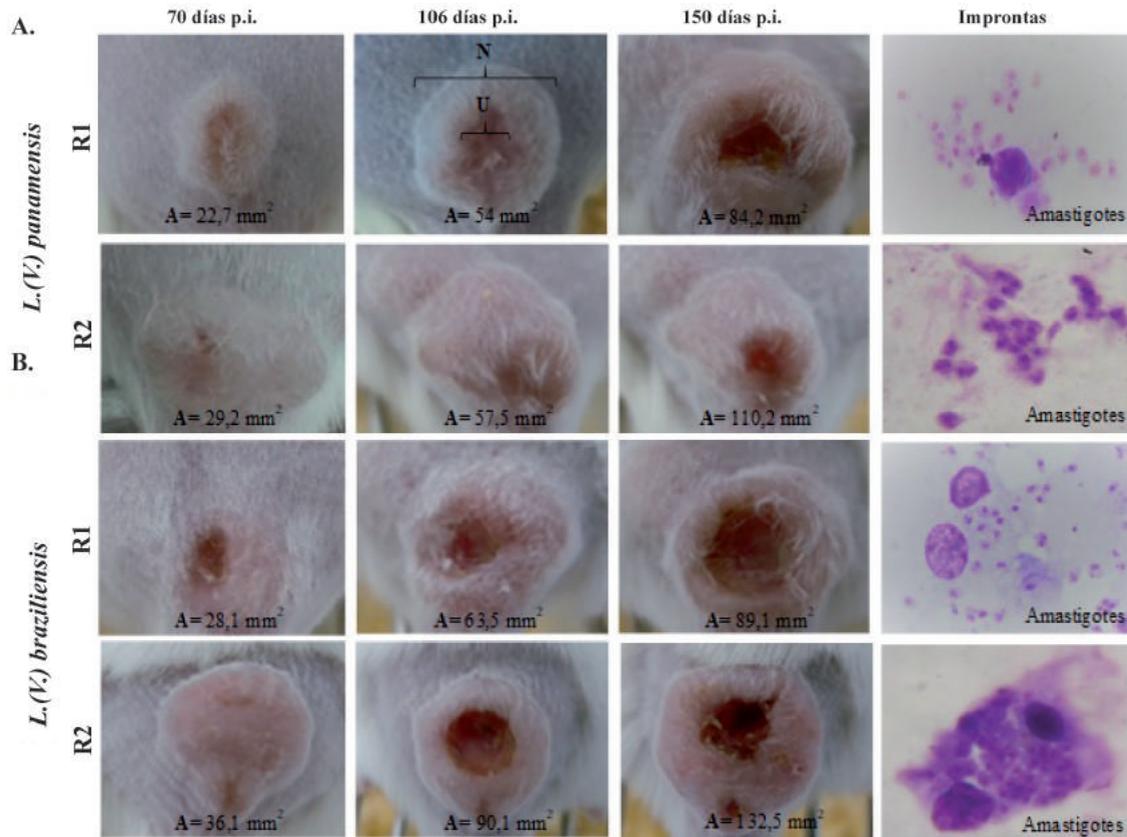


Figura 2. Lesiones producidas en ratones BALB/c infectados con *Leishmania*. Fotografía de las lesiones cutáneas de ratones (R1 y R2) infectados con *L. (V.) panamensis* (**A.**) y de ratones (R1 y R2) infectados con *L. (V.) braziliensis* (**B.**), 70, 106 y 150 días post-infección. En la última columna, se muestran microfotografías (aumento 1000X) de improntas de las lesiones con amastigotes. A: área del nódulo en mm². N:nódulo, U:úlcera

En las infecciones con *L. (V.) panamensis*, 70 días p.i., se observó una leve acantosis o aumento de las capas de la epidermis; la dermis se observó definida con leve infiltrado inflamatorio difuso predominante de linfocitos, polimorfonucleares, cantidad moderada de macrófagos infectados y amastigotes extracelulares visualizados hasta el tejido muscular (**Figura 3B y 3C**). No se observaron focos evidentes de necrosis, ni sobreinfección bacteriana, ni cambios en los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. A los 106 días p.i. se evidenció moderada hiperqueratosis y acantosis en la epidermis, aumento del estrato espinoso y leve espongirosis (separaciones en las uniones intracelulares). La dermis y la hipodermis perdieron su delimitación y se visualizó un severo infiltrado inflamatorio difuso con predominio de linfocitos, células plasmáticas y

abundantes macrófagos infectados con amastigotes (**Figura 3D y 3E**). A los 150 días p.i. las alteraciones en dermis fueron similares, sin embargo, las alteraciones epidérmicas fueron más visibles con severa acantosis y espongirosis, moderada hiperqueratosis y pérdida de la unión dermoepidérmica (**Figura 3F**).

En ratones infectados con *L. (V.) braziliensis*, se observó leve acantosis e hiperqueratosis en la epidermis a los 70 p.i. moderado infiltrado inflamatorio difuso con predominio de polimorfonucleares dispuesto en focos de inflamación rodeados de una cantidad moderada de macrófagos infectados y amastigotes extracelulares en la dermis y pérdida de la delimitación entre dermis e hipodermis (**Figura 4B a C**). A los 106 y 150 días p.i. el patrón histopatológico fue similar. En epidermis se

observó moderada paraqueratosis e hiperqueratosis sin acantosis, en dermis el infiltrado inflamatorio difuso fue severo con predominio de linfocitos y células plasmáticas, algunos polimorfonucleares y focos de

necrosis (**Figura 4D a F**), se observaron abundantes macrófagos infectados y amastigotes extracelulares. En la **Tabla 1**, se muestra la intensidad de cada una de las variables.

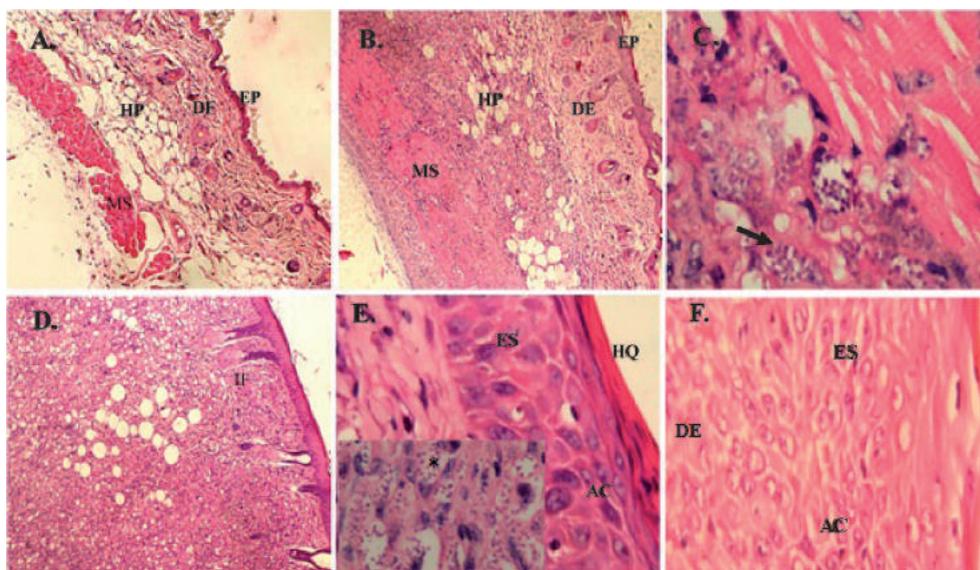


Figura 3. Características histopatológicas de lesiones producidas por *L. (V.) panamensis*. A. Piel normal; B. 70 días p.i. infiltrado inflamatorio en la hipodermis, aumento 100X; C. La flecha indica macrófagos infectados, 1000X; D. 106 días p.i. infiltrado inflamatorio difuso con abundantes amastigotes (recuadro), 400X; E. 150 días p.i. Alteraciones en epidermis 1000X. F. Pérdida unión dermo-epidérmica, 1000X. EP: epidermis, DE: dermis, HP: hipodermis, MS: músculo, IF: infiltrado inflamatorio, ES: espongiosis, HQ: hiperqueratosis, AC: acantosis, (*) amastigotes. Las biopsias fueron analizadas por dos observadores, K de 0,6 con un grado de acuerdo sustancial

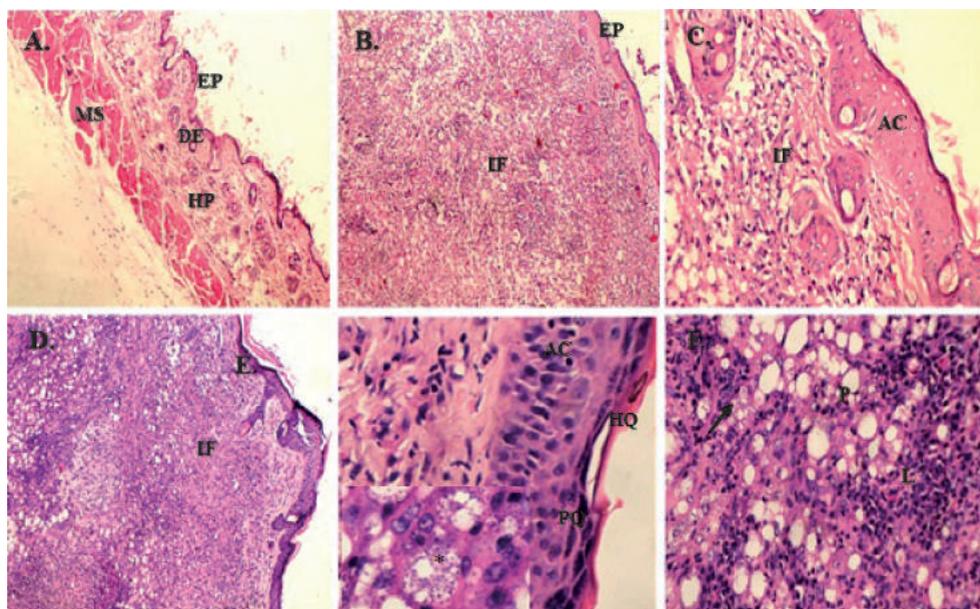


Figura 4. Características histopatológicas de lesiones producidas por *L. (V.) braziliensis*. A. Piel normal; B. 70 días p.i. infiltrado inflamatorio difuso, aumento 100X; C. 106 p.i., proliferación celular en epidermis e infiltrado inflamatorio 400X; D. 150 días p.i. infiltrado inflamatorio difuso; E. Alteración en la epidermis, acantosis, aumento 1000X; F. La flecha indica un macrófago infectado, infiltrado inflamatorio de linfocitos basófilos y plasmocitos, aumento 400X. EP: epidermis, DE: dermis, HP: hipodermis, MS: músculo, IF: infiltrado inflamatorio, PQ: paraqueratosis, HQ: hiperqueratosis, AC: acantosis, L: linfocitos, P: células plasmáticas. K de 0,7 con un grado de acuerdo sustancial.

En los órganos estudiados hígado, bazo y ganglio se observaron cambios histopatológicos similares para ambas especies. En el hígado se observó ligera aglomeración de sinusoides, linfocitos y polimorfonucleares, sin fibrosis o granulomas, en el bazo se observó una ligera pérdida de la proporción entre la pulpa roja y la pulpa blanca con aumento de folículos esplénicos, linfocitos y en la pulpa roja con

aumento de eritrocitos, megacariocitos y leucocitos. Los ganglios se observaron aumentados de tamaño y microscópicamente se observó un aumento linfocitos acompañados de células dendríticas; no se observó la medula ni el hilio del ganglio. En ningún órgano se observaron amastigotes (intracelulares o extracelulares) en los campos microscópicos observados (datos no mostrados).

Tabla 1. Intensidad de las variables histopatológicas estudiadas en lesiones de ratones infectados con *L. (V.) panamensis* y *L. (V.) braziliensis*. La tabla muestra la intensidad [(+)(1-15/campo):leve, ++(16-30/campo): moderado, +++(>30/campo):severo] de las variables encontradas en E: epidermis y D: dermis, 70, 106 y 150 días post-infección. Los cuadros amarillos para *L. (V.) panamensis* y los anaranjados para *L. (V.) braziliensis* muestran las características más sobresalientes. (-): ausencia de la variable en los campos observados. R: ratón. Observación en 50 campos microscópicos, aumentos de 1000x.

Patrón histopatológico	<i>L. (V.) panamensis</i> (días post-infección)						<i>L.(V.) braziliensis</i> (días post-infección)								
	70		106		150		70		106		150				
	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R3	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R3	
E	Acantosis	+	+	++	++	+++	++	+++	+	+	+	-	+	+	+
	Espangiosis	-	-	+	+	+++	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-
	Hiperqueratosis	-	-	++	++	++	++	+	+	+	++	++	++	++	++
	Paraqueratosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	++
Infiltrado inflamatorio difuso	+	+	++	++	++	++	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	
Composición celular del infiltrado															
D	Linfocitos	+	+	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
	Células plasmáticas	-	-	+	+	++	++	++	-	-	++	++	+++	++	+++
	Polimorfo-nucleares	+	+	-	-	-	-	-	++	++	++	++	+	+	+
	Macrófagos	+	+	++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	++	++
	Macrófagos infectados	++	++	+++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
	Amastigotes extracelulares	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
	Granulomas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Eficacia del tratamiento tópico: El tratamiento tópico con el gel de MTF indujo una disminución en el tamaño de las lesiones producidas por *L. (V.) panamensis* y *L. (V.) braziliensis* de $23,3 \pm 0,5$ a 0 mm^2 (100% de disminución) y de $22,6 \pm 0,3$ a $1,6 \pm 0,1 \text{ mm}^2$ (91% disminución) respectivamente, 15 días después del fin del tratamiento (resultado no mostrado). Por el contrario, en el grupo control no tratado se observó un aumento de las lesiones de $22,9 \pm 0,8$ a $47,5 \pm 1,1 \text{ mm}^2$ en *L.(V.) panamensis* y de $21,6 \pm 1,1$ a $49,4 \pm 1,5 \text{ mm}^2$ en *L.(V.) braziliensis*. No se observaron parásitos en las improntas de lesión y órganos (bazo, hígado y ganglio)

de los animales tratados con la formulación de MTF. En los ratones infectados con *L.(V.) panamensis* después del tratamiento se recuperó la epidermis (ausencia de acantosis, espangiosis y paraqueratosis); en la dermis se observó leve infiltrado inflamatorio difuso con predominio de linfocitos y células plasmáticas con ausencia de amastigotes en todos los campos evaluados. En los ratones infectados con *L.(V.) braziliensis*, se observó una ligera hiperqueratosis; en la dermis se observó infiltrado inflamatorio difuso moderado mayor en comparación con los ratones infectados con *L. (V.) panamensis* después del tratamiento.

Discusion

Los modelos murinos en LC utilizando las especies de parásitos que afectan a los humanos, nos permiten entender la enfermedad y evaluar la efectividad de nuevos fármacos. Esto a diferencia de lo que ocurre por ejemplo en el modelo experimental murino en malaria (especificidad del parásito por el huésped), o inclusive en el modelo experimental en *Trypanosoma cruzi* en donde es difícil lograr una infección crónica en los ratones¹⁰. En este trabajo se implementaron dos modelos experimentales producidos por especies involucradas en LC del Nuevo Mundo. Los dos modelos, presentaron similitudes y algunas diferencias importantes entre sí. Se encontró por ejemplo que el tamaño de las lesiones fue mayor en las infecciones por *L. (V.) braziliensis*, que las alteraciones epidérmicas (acantosis y espongiosis) fueron más evidentes en infecciones con *L. (V.) panamensis* y que la respuesta inflamatoria fue mayor en los animales infectados con *L. (V.) braziliensis*. Sin embargo, la intensidad de la infección (macrófagos infectados y amastigotes extracelulares) y la hiperqueratosis en la epidermis entre otros fue similar. En general, como algo muy positivo, los modelos establecidos mostraron similitudes a lo encontrado en pacientes en lo referente a la fase silenciosa o asintomática (sin lesión o inflamación aparente) la cual fue de aproximadamente de 50 días y a la fase de desarrollo de las lesiones (lesiones nodulares y ulcerativas muy similares a las de humanos) histológicamente con migración y activación de macrófagos, polimorfonucleares y migración de células dendríticas y linfocitos¹¹. Sin embargo, la fase crónica caracterizada en humanos por la resolución de la lesión asociada con la persistencia del parásito en los macrófagos y la inmunidad, no se logró totalmente en el modelo, al menos en el tiempo máximo de estudio (150 días p.i.), aunque, los aspectos relacionados con la respuesta inmune no fueron estudiados. La fase crónica de LC en ratones BALB/c fue demostrada en un estudio por otros autores utilizando algunas condiciones diferentes tales como la infección con un número bajo de promastigotes metacíclicos (5×10^4) y un aislado diferente de *L. (V.) panamensis*¹², observaron un inicio de lesiones relativamente rápido (20 días p.i.) que incrementaron hasta los 60 días p.i. con cronicidad (auto-limitadas) por 350 días, parásitos en lesión, nódulos linfáticos y en algunos en órganos (bazo, hígado), sin signos de cura espontánea¹². Las lesiones en nuestro modelo no fueron auto-limitadas (al menos en el tiempo evaluado continuaban creciendo) y no se observaron parásitos en ganglios, bazo e hígado en los campos microscópicos observados. En LC

experimental, factores como el número de parásitos, sitio de infección (oreja, patas, lomo, hocico), especie y fase del ciclo del parásito (amastigotes, promastigotes metacíclicos o no) o sexo, genética, edad, peso de los ratones podrían estar afectando la evolución de la LC, dificultando también la comparación de resultados¹¹. Por ejemplo, algunos autores han demostrado que infecciones con *L. (V.) panamensis* (10^7 - 10^8 parásitos en la almohadilla plantar) desarrollaron lesiones de apariencia tumoral sin ulceración, necrosis o metástasis 160 días p.i. presentando un infiltrado inflamatorio extenso con macrófagos vacuolados (similar a tejido adiposo) conteniendo abundantes parásitos y necrosis focalizada, sin cambios aparentes en la epidermis (sin acantosis e hiperplasia), sin parásitos en hígado y bazo pero con parásitos en nódulos linfáticos¹³. Además, algunos autores han evidenciado lesiones secundarias en dedos, talones, cola y orejas en hámsteres (*Mesocricetus auratus*) tres meses p.i. relacionado con la cepa de *L. (V.) panamensis* y la baja producción de citoquinas como interferón (IFN)- γ ¹⁴.

Las infecciones con *L. (V.) braziliensis* en ratones BALB/c han mostrado resultados diversos (diferencias en la evolución de las lesiones inclusive en infecciones con aislados de la misma especie), generalmente sin producción de lesiones graves (lesiones nodulares, no ulceradas) no duraderas (curación espontánea), algunas con permanencia de parásitos en los nódulos linfáticos o con diseminación de estos a otros órganos¹⁵⁻¹⁷. En un estudio realizado en ratones infectados con promastigotes en fase estacionaria (10^5 en la oreja) de *L. (V.) braziliensis* mostraron lesiones nodulares y ulceradas a partir de los 21 días p.i. las cuales aumentaron hasta el día 35 p.i. sin embargo, a diferencia del modelo nuestro, estas curaron espontáneamente y cicatrizaron 63 días p.i. con presencia de parásitos en lesiones y también en nódulos linfáticos¹⁶. Es interesante que los parásitos permanecieron en nódulos linfáticos (más no en las lesiones) hasta el final del experimento (70 días p.i.), adicional a esto la respuesta inflamatoria fue similar a la nuestra, iniciando con polimorfonucleares, macrófagos infectados parasitados seguido de cambios vasculares, necrosis tisular con posterior presencia de macrófagos, células epitelioideas, linfocitos, células plasmáticas y parásitos; sin embargo a los 63 días p.i. (concomitante con el proceso de cicatrización) se observó depósito de fibras de colágeno¹⁶. Esta resolución de las lesiones también fue demostrada en un estudio en ratones infectados con 10^7 promastigotes en la almohadilla plantar presentando lesiones moderadas (nodulares y no-ulceradas) con aumento inicial del número de parásitos y del infiltrado inflamatorio (con

frecuencia de pequeños granulomas nodulares) pero con disminución progresiva de lesiones y parásitos, del infiltrado inflamatorio (macrófagos epiteloideos, eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas), de los amastigotes intracelulares pero evidenciando una fibroplasia (fibrosis, cicatrización), 70 días p.i.¹⁷. Las razones del porque las LC en nuestro modelo fueron diferentes a los dos casos anteriores están en estudio. Es posible que la respuesta inmune de los ratones o algunos factores de virulencia adquiridos por los parásitos estén involucrados.

Las diferencias encontradas en las lesiones entre las dos especies estudiadas, no afectaron estadísticamente la efectividad del tratamiento tópico con el gel de miltefosina (aplicado en iguales condiciones, igual dosis, tiempo de tratamiento, hora de aplicación). Diferentes tasas de curación que van del 95% en leishmaniasis visceral causada por *L. donovani*, del 53% en pacientes infectados con *L.(V.) braziliensis* y de 91% para *L.(V.) panamensis* en las regiones de Panamá, Guatemala y Colombia han sido reportadas¹⁹⁻²⁰. La efectividad del tratamiento tópico de la miltefosina ha mostrado ser variable, dependiendo de las características del sistema farmacéutico utilizado y de la especie de *Leishmania*²¹. La idea que los tratamientos tópicos puedan brindar efectividad en casos de LC con diferentes grados de la enfermedad sería un gran alivio para los pacientes, sin embargo, estos deberán utilizarse preferiblemente en combinación con un tratamiento sistémico (seguramente este en dosis menos tóxicas) para evitar la inducción de resistencia y el riesgo de complicaciones.

Conclusiones

Se encontraron algunas diferencias en la evolución y en las características macro e histopatológicas entre las lesiones producidas por *L. (V.) panamensis* y *L. (V.) braziliensis* en ratones BALB/c. La eficacia de un tratamiento tópico (gel de miltefosina) no fue afectada por estas diferencias.

Agradecimientos

Este proyecto fue financiado con recursos del Patrimonio Autónomo Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia la Tecnología y la Innovación Francisco José de Caldas, Contrato RC-687-2014 y de la Universidad Industrial de Santander. Agradecemos a Jorge Armando Osorio por el apoyo en el mantenimiento y cuidado de los animales y a los miembros del laboratorio de Patología de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander por el apoyo en el procesamiento de las biopsias.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no hay conflicto de interés en el trabajo realizado

Referencias

1. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One. 2012; 7(5): e35671. doi: 10.1371/journal.pone.0035671.
2. Sundar S, Chakravarty J. Antimony toxicity. Int J Environ Res Public Health. 2010; 7(12): 4267-4277. doi: 10.3390/ijerph7124267.
3. Wolf-Nassif P, de Mello TFP, Navasconi TR, Mota CA, Demarchi IG, Aristides SMA, et al. Safety and efficacy of current alternatives in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. Parasitology. 2017; 144(8): 995-1004. doi: 10.1017/S0031182017000385.
4. Blum J, Lockwood DN, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. Int Health. 2012; 4(3): 153-163.
5. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Am J Trop Med Hyg. 2017; 96(1): 24-45. doi: 10.4269/ajtmh.16-84256.
6. Silva J, Queiroz A, Moura I, Sousa RS, Guimarães LH, Machado PRL, et al. Dynamics of American tegumentary leishmaniasis in a highly endemic region for *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection in northeast Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2017; 11(11): e0006015. doi: 10.1371/journal.pntd.0006015.
7. Rodríguez G, Arenas C, Ovalle C, Hernández C. "Las Leishmaniasis: atlas y texto" Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta., Bogotá, Colombia En: Colombia 2016. 1st edition: Editorial Panamericana ISBN: 978-958-59331-0-1 p. 91-106.
8. Saldanha MG, Queiroz A, Machado PRL, de Carvalho LP, Scott P, de Carvalho EM, et al. Characterization of the histopathologic features in patients in the early and late phases of cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2017; 96(3): 645-652.
9. Achtman JC, Ellis DL, Saylor B, Boh EE. Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia)*

- panamensis* in 2 travelers. JAAD Case Rep. 2016; 2(2): 95-97. doi: 10.1016/j.jdc.2015.11.018.
10. Craig AG, Grau GE, Janse C, Kazura JW, Milner D, Barnwell JW, et al. participants of the Hinxtan Retreat meeting on animal models for research on severe malaria. The role of animal models for research on severe malaria. PLoS Pathog. 2012; 8(2): e1002401. doi: 10.1371/journal.ppat.1002401.
 11. Loeuillet C, Bañuls AL, Hide M. Study of *Leishmania* pathogenesis in mice: experimental considerations. Parasit Vectors. 2016; 9: 144. doi: 10.1186/s13071-016-1413-9.
 12. Castilho TM, Goldsmith-Pestana K, Lozano C, Valderrama L, Saravia NG, McMahon-Pratt D. Murine model of chronic *L. (Viannia) panamensis* infection: role of IL-13 in disease. Eur J Immunol. 2010; 40(10): 2816-2829. doi: 10.1002/eji.201040384.
 13. Rojas JI, Tani E, Orn A, Sánchez C, Goto H. *Leishmania (Viannia) panamensis*-induced cutaneous leishmaniasis in Balb/c mice: pathology. Int J Exp Pathol. 1993; 74(5): 481-491.
 14. Travi BL, Osorio Y, Saravia NG. The inflammatory response promotes cutaneous metastasis in hamsters infected with *Leishmania (Viannia) panamensis*. J Parasitol. 1996; 82(3): 454-457.
 15. Pereira CG, Silva AL, de Castilhos P, Mastrantonio EC, Souza RA, Romão RP, et al. Different isolates from *Leishmania braziliensis* complex induce distinct histopathological features in a murine model of infection. Vet Parasitol. 2009; 165(3-4): 231-240. doi: 10.1016/j.vetpar.2009.07.019.
 16. de Moura TR, Novais FO, Oliveira F, Clarêncio J, Noronha A, Barral A, et al. Toward a novel experimental model of infection to study American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis*. Infect Immun. 2005; 73(9): 5827-5834.
 17. Donnelly KB, Lima HC, Titus RG. Histologic characterization of experimental cutaneous leishmaniasis in mice infected with *Leishmania braziliensis* in the presence or absence of sand fly vector salivary gland lysate. J Parasitol. 1998; 84(1): 97-103.
 18. Escobar P, Matu S, Marques C, Croft SL. Sensitivities of *Leishmania* species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH(3) (edelfosine) and amphotericin B. Acta Trop. 2002; 81(2): 151-157.
 19. Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Bachmann P, Karbwang J, Fischer C, et al. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med. 1999; 341(24): 1795-1800.
 20. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2004; 38(9): 1266-1272.
 21. Van Bocxlaer K, Yardley V, Murdan S, Croft SL. Topical formulations of miltefosine for cutaneous leishmaniasis in a BALB/c mouse model. J Pharm Pharmacol. 2016; 68(7): 862-872.

Niños y adolescentes expuestos ambientalmente a mercurio, en diferentes municipios de Colombia

Children and adolescents exposed environmentally to mercury in different municipalities in Colombia

Marien Palma-Parra¹, Ma Nathalia Muñoz-Guerrero¹, Oscar Pacheco-García¹, Yamileth Ortiz-Gomez¹, Sonia M Díaz-C¹

Forma de citar: Palma-Parra M, Muñoz-Guerrero MN, Pacheco-García O, Ortiz-Gomez Y, Díaz S. Niños y adolescentes expuestos ambientalmente a mercurio, en diferentes municipios de Colombia. Rev Univ Ind Santander Salud. 2019; 51(1): 43-52. doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v51n1-2019005> 

Resumen

Objetivo: Establecer la exposición ambiental a mercurio, para identificar el impacto sobre la salud de la población de niños y adolescentes en cuatro departamentos de Colombia. **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal entre 2014 - 2015, en once municipios de los departamentos de Bolívar, Sucre, Antioquia y Córdoba y dentro de este se realizó un estudio anidado con un grupo de 63 niños y uno de 37 adolescentes de estos municipios. **Resultados:** El promedio de tiempo de residencia estuvo entre 6 y 9 años y se encontró alta frecuencia de consumo de pescado. El 6,3% de los niños y el 29,7% de los adolescentes, excedieron el límite permisible de mercurio en sangre y el 50,8% de los niños y el 46,0% de los adolescentes excedieron el límite permisible en cabello. En cuanto a los síntomas referenciados por los participantes, hubo diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$), entre la población de niños y la de adolescentes en salivación excesiva (15,9%), caída del cabello (18,7%), insomnio (29,0%), nerviosismo (19,6%), debilidad (18,0%) y pérdida de memoria (17,3%). Sabor metálico en la boca (8,4%), pérdida de peso (23,4%), temblor (21,5%), problemas de concentración (17,9%) y dolor torácico (17,9%) no mostraron diferencia entre estos dos grupos. **Conclusión:** Los niños y adolescentes que residen en áreas de explotación de oro o influenciados por la minería de oro, se encuentran expuestos a mercurio, lo que implica un riesgo elevado para su salud.

Palabras clave: Niños, adolescentes, exposición ambiental, mercurio, muestras biológicas.

Abstract

Objective: It was proposed to establish the environmental exposure to mercury, to identify the impact on the health of the population of children and adolescents in four departments of Colombia. **Methodology:** A cross-sectional descriptive study was carried out between 2014 - 2015, in eleven municipalities of the departments of Bolívar, Sucre, Antioquia and Córdoba and within this a nested study was carried out with a group of 63 children and 37 adolescents from these municipalities. **Results:** Average residence time between 6 and 9 years and a high frequency of fish consumption was found. 6.3% of children and 29.7% of adolescents exceeded the allowable limit of

1. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, DC, Colombia.

Correspondencia: Sonia Mireya Díaz. Dirección: Calle 26 # 51-20. Teléfono: +57 1 2207700 ext 1216. Correo electrónico: sdiaz@ins.gov.co

mercury in blood and 50.8% of children and 46.0% of adolescents exceeded the permissible limit on hair. Regarding the symptoms referenced by the participants, there was a statistically significant difference ($p > 0.05$) between the population of children and that of adolescents in excessive salivation (15.9%), hair loss (18.7%), insomnia (29.0%), nervousness (19.6%), weakness (18.0%) and memory loss (17.3%). Metallic taste in the mouth (8.4%), weight loss (23.4%), tremor (21.5%), concentration problems (17.9%) and chest pain (17.9%) did not show difference between the two groups. **Conclusions:** Children and adolescents who reside in areas of gold exploitation or who are influenced by gold mining are exposed to mercury, which implies a high risk to their health.

Keywords: Children, adolescents, environmental exposure, mercury, biological samples.

Introducción

El mercurio es un contaminante mundial, que llega al medio ambiente por actividades humanas y en pequeña proporción desde la corteza terrestre¹. Desde una perspectiva global, las fuentes más importantes de mercurio son las asociadas a actividades humanas, como la minería de oro, la cual es responsable del 37% de todo el mercurio antropogénico², el uso de combustibles fósiles y los vertimientos industriales. Gran parte de los vapores de mercurio llegan a la atmósfera, o este se deposita directamente a los cuerpos de agua cercanos sin ningún tipo de tratamiento y es transformado por las bacterias en metilmercurio, biomagnificándose a través de la cadena trófica y llegando a los peces y a quienes los consumen³⁻⁹. Una vez absorbido, el Hg se une a los eritrocitos¹⁰ y a las proteínas plasmáticas, depositándose

en el sistema nervioso¹¹, en los riñones y en el hígado y otros órganos¹².

La región de la Mojana, **Figura 1**, de la que hacen parte algunos municipios de nuestro estudio, es una subregión ubicada en la parte norte de Colombia, caracterizada por ser una zona de humedales productivos, perteneciente a la Depresión Momposina, con la función ambiental de regular los cauces de los ríos Magdalena, Cauca y San Jorge. Ha estado impactada desde hace mucho tiempo por la minería de oro que se lleva a cabo en algunos de estos municipios o en zonas aledañas, la cual puede ser de aluvión o de filón. La mayor actividad minera se encuentra en la llanura del río Magdalena, parte baja de los ríos Cauca y San Jorge, norte de Antioquia y parte sur de Córdoba, con uso profuso de mercurio y cianuro¹³.

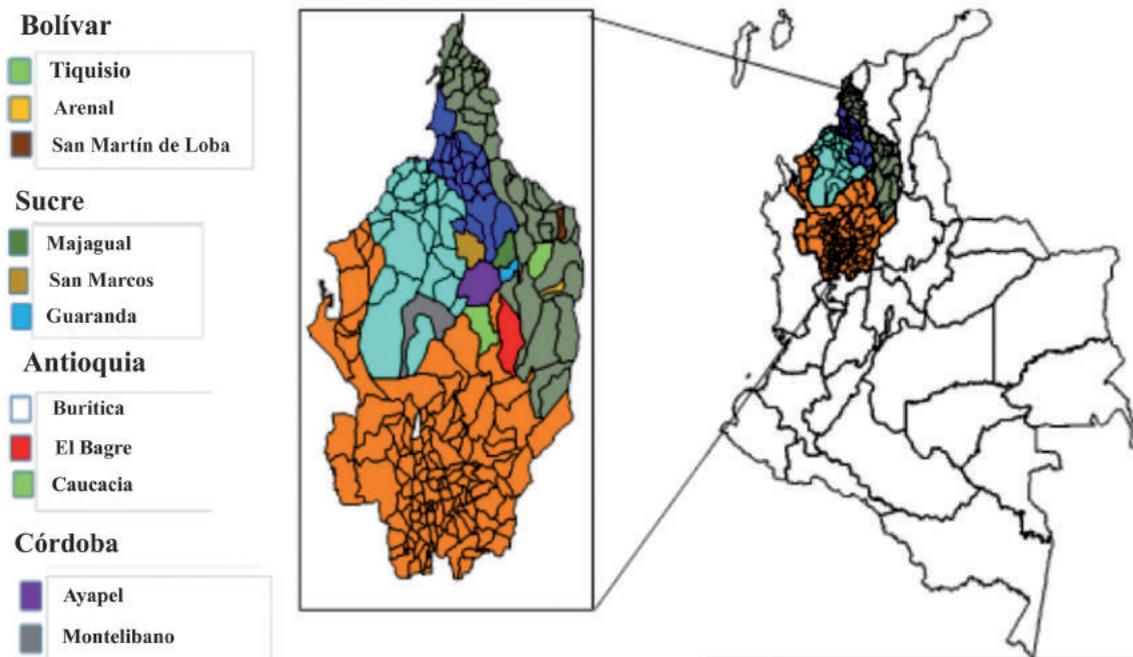


Figura 1. Mapa de la región de estudio

Los niños son más sensibles a ciertas exposiciones ambientales¹⁴⁻¹⁸, por tener frecuencia respiratoria más rápida, superficie pulmonar más grande^{19,20}, tener una estatura menor que los adultos y realizar actividades como gatear o jugar en el suelo, donde las concentraciones de vapor de mercurio son más altos²¹⁻²³. La contaminación del aire en espacios cerrados y exteriores, la insalubridad del agua, la falta de saneamiento y la higiene inadecuada, causan la muerte de 1,7 millones de niños menores de cinco años. A estas exposiciones se atribuye la tercera parte de las muertes en el grupo de edad de 0-19 años²⁴, más de una cuarta parte de las defunciones de niños menores de cinco años²⁵.

El mercurio produce estrés oxidativo en el sistema nervioso central y la conducción neural²⁶ ocasionando una extrema afectación a nivel neurológico y neurocomportamental en los niños, déficit en las capacidades sensoriales, cognitivas²⁷ y psicológicas, lo que se refleja en puntajes y habilidades de memoria visoespacial y verbales más bajos en la escuela^{21,28}, inadecuado desarrollo de las funciones que intervienen en los procesos de aprendizaje y desempeño escolar, con afectaciones en su personalidad y en relaciones sociales^{21,29-31}. Los efectos tóxicos del mercurio, dependen de la exposición, en tiempo, cantidad, frecuencias, aunque se ha descrito una marcada variabilidad de la respuesta personal al mercurio, entre los diferentes grupos de población³².

En el cabello, el mercurio se integra reflejando la historia de la exposición pasada en periodos largos, porque puede permanecer en el cabello por más de 11 años sin cambio¹², lo que permite que esta muestra sea la de elección para mediciones de exposición crónica. Una de las fuentes más frecuentes de esta exposición es el consumo de pescado. En algunos estudios realizados en niños de diferentes edades, se ha encontrado que la frecuencia de consumo de pescado se relacionó directamente con las concentraciones de mercurio en cabello³³⁻³⁶. Igualmente, la exposición de madres a mercurio por consumo de pescado ha mostrado que incrementos de 1mg por encima de 10mg/g de mercurio en cabello en la madre, se asocia con una disminución del coeficiente intelectual de los niños, alteraciones en el neurodesarrollo, en el lenguaje, la memoria y funciones motoras y adicionalmente, bajo peso al nacer^{8,37-39}, y daño genotóxico aun con bajas concentraciones de exposición a mercurio, por lo que se usa como marcador temprano de daño a nivel genético^{40,41}.

En Colombia, no se han realizado muchos estudios que aborden la complejidad del problema de exposición a mercurio en población de niños y adolescentes, a pesar de que se conoce el efecto tóxico de este contaminante y el daño en la salud de la población. Se conoce el realizado por Vargas y Quiroz en escolares en el municipio de Segovia Antioquia, con el fin de establecer la prevalencia de alteraciones neuropsicológicas en lenguaje, memoria, funciones ejecutivas y atención de los escolares de ese municipio⁴¹.

En este artículo se describen los resultados de un estudio anidado dentro de un trabajo de investigación en cuatro departamentos del norte de Colombia, en el que se cuantifica la exposición a mercurio en la población de niños y adolescentes de esta zona, y evidencia la magnitud del problema en estos dos grupos poblacionales.

Metodología

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal durante el 2014 - 2015, en once municipios de Colombia: Arenal, Tiquisio y San Martín de Loba, Majagual, Guaranda, San Marcos, Caucasia, El Bagre, Buritacá, Ayapel y Montelíbano, y dentro de este se realizó un estudio anidado con un grupo de niños y un grupo de adolescentes de dichos municipios. Los participantes se seleccionaron por conveniencia, como criterio de inclusión se tuvo en cuenta que estuvieran viviendo al menos seis meses en la zona y reportaran consumir pescado del lugar; la aplicación de un muestreo aleatorio no fue posible debido a la dispersión de la población en la zona.

Se tomaron muestras de sangre y de cabello, como indicadores de exposición aguda y crónica, se realizó una entrevista a cada participante, acompañado de su representante. La información se recopiló por medio de un cuestionario, adaptado del instrumento de evaluación en salud del Global Mercury Project⁴⁰, el cual incluyó variables sociales y demográficas, hábitos alimenticios, signos y síntomas relacionados con la exposición a mercurio. A cada individuo seleccionado se le tomó una muestra de 10 ml de sangre por punción venosa en tubos con anticoagulante (EDTA), mantenidos en refrigeración hasta su análisis. Asimismo, se recolectaron aproximadamente 10 g de cabello conservado en bolsas de polietileno a temperatura ambiente para determinación de mercurio total. Las muestras fueron procesadas en el Instituto Nacional de Salud, y se analizaron en el equipo DMA-80 TriCell Milestone de acuerdo al método

EPA 7473 (descomposición térmica, amalgamación y espectroscopia de absorción atómica)⁴⁰. Los valores de referencia utilizados fueron (5 µg/L en sangre total, 1 µg/g de cabello) reportados por OMS⁴¹. También se recolectaron muestras de pescado de las especies más consumidas en cada municipio, estas se procesaron por espectrofotometría de absorción atómica por vapor frío (CVAAS) (40). Los valores de referencia utilizados fueron de 0.5 mg/kg para especies no carnívoras y de 1 mg/kg para especies carnívoras⁴².

La información se sistematizó en una base de datos en el programa SPSS V.22. Se realizó análisis univariado con distribuciones de frecuencias, medidas de tendencia

central y dispersión, se utilizó la t de Student, U de Mann-Whitney y chi cuadrado, para la comparación de las variables cuantitativas y categóricas y análisis bivariado calculando OR con sus respectivos intervalos de confianza. El nivel de significancia de *p* fue de 0,05.

Resultados

La muestra quedó conformada por 100 sujetos, 63 (63,0%) niños con edades entre 2 y 10 años y 37 (37,0%) adolescentes entre 11 y 17 años, con una media de edad de 9,4 años. La mayor frecuencia de exposición fue la ambiental, solo cuatro adolescentes informaron trabajar en minería.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los participantes niños y adolescentes, Colombia, 2015.

Variable	Categorías	Niños (0-10 años)		Adolescentes (11-17 años)		Total		p
		n (63)	%	n (37)	%	n (100)	%	
Tipo de exposición	Ocupacional	0	0,0%	4	4,0%	4	4,0%	0,008
	Ambiental	63	63,0%	33	33,0%	96	96,0%	
Sexo	Masculino	31	31,0%	17	17,0%	48	48,0%	0,753
	Femenino	32	32,0%	20	20,0%	52	52,0%	
Sistema de seguridad social en salud	Contributivo	12	12,0%	5	5,0%	17	17,0%	0,259
	Subsidiado	49	49,0%	28	28,0%	77	77,0%	
	No afiliado	2	2,0%	4	4,0%	6	6,0%	
	Analfabeto	6	6,0%	1	1,0%	7	7,0%	
Educación	Primaria incompleta	51	51,0%	15	15,0%	66	66,0%	0,000
	Secundaria incompleta	2	2,0%	21	21,0%	23	23,0%	
	Bolívar	17	17,0%	6	6,0%	23	23,0%	
	Tiquisio	7	7,0%	0	0,0%	7	7,0%	
	San Martín de Loba	6	6,0%	3	3,0%	9	9,0%	
	Arenal	4	4,0%	3	3,0%	7	7,0%	
	Sucre	14	14,0%	11	11,0%	25	25,0%	
	Guaranda	6	6,0%	3	3,0%	9	9,0%	
	Majagual	0	0,0%	1	1,0%	1	1,0%	
Localización	San Marcos	8	8,0%	7	7,0%	15	15,0%	0,296
	Antioquía	18	18,0%	10	10,0%	28	28,0%	
	Buriticá	6	6,0%	0	0,0%	6	6,0%	
	Caucasia	9	9,0%	7	7,0%	16	16,0%	
	El Bágne	3	3,0%	3	3,0%	6	6,0%	
	Córdoba	14	14,0%	10	10,0%	24	24,0%	
	Ayapel	6	6,0%	6	6,0%	12	12,0%	
	Montelíbano	8	8,0%	4	4,0%	12	12,0%	

La media de residencia en el lugar, en los niños fue de 6,1 años ±2,9 y en adolescentes de 9,6 años ± 4,5. Con relación al consumo de pescado, se realizó un análisis

proximal basado en la información familiar al respecto y se encontró que el 37,0% (37) consumían pescado una vez al mes, el 30,0% (30) dos a cuatro veces por semana,

Niños y adolescentes expuestos ambientalmente a mercurio, en diferentes municipios de Colombia

el 22,0% (22) una vez por semana y el 6,0% (6) a diario. De las 18 especies de pescado muestreadas, las de mayor consumo fueron en su orden mojarra, bagre y tilapia, las cuales presentaron un promedio de concentraciones de mercurio de 0,70 mg/kg, 0,87 mg/kg y 0,03 mg/kg respectivamente. La especie moncholo presentó 1,11 mg/kg de mercurio, superando el límite permisible para las especies carnívoras. El 100% de los encuestados reportó consumir agua del río cercano, quebrada o pozo.

En cuanto a la media de concentraciones de mercurio en muestras biológicas, se encontró que para sangre, el municipio de Montelibano presentó el mayor promedio con un valor de 22,5 ug/mL, seguido de Guaranda con 7,8 ug/mL y Buriticá con 5,1 ug/mL. Respecto de cabello, el municipio de Montelibano fue el de más alto valor con 3,25 ug/g, seguido de San Marcos con 3,17 ug/g y Buriticá con 2,3 ug/g.

Tabla 2. Concentraciones de mercurio en sangre y cabello por municipio de estudio, Colombia 2015.

Municipio	n	Sangre ug/mL				Cabello ug/g			
		Media	IC 95%	Mínimo	Máximo	Media	IC 95%	Mínimo	Máximo
Tiquisio	7	-	-	-	-	0,71	0,09-1,33	0,29	2,22
San Martín de Loba	9	1,8	0,52-3,07	0	3,9	0,63	0,34-0,93	0,19	1,27
Arenal	7	2,04	-1,45-5,53	0,3	6,9	1,77	0,46-3,08	0,61	3,08
Guaranda	9	7,83	-1,44-17,1	1,04	23,12	1,63	0,18-3,08	0,33	5,92
Majagual	1	-	-	-	-	-	-	-	-
San Marcos	15	2,65	-14,63-19,93	1,29	4,01	3,17	2,04-4,29	0,66	6,78
Buriticá	6	5,11	2,03-8,19	2,99	7,63	2,33	-1,19-5,85	0,23	7,18
Caucasia	16	2,32	0,59-4,04	1,19	4,68	0,86	0,65-1,60	0,38	1,59
El Bagre	6	3,16	-12,52-18,85	1,93	4,4	1,6	0,05-3,14	0,55	4,44
Ayapel	12	5,06	0,80-9,32	1,33	13,7	1,88	0,99-2,76	0,67	5,61
Montelibano	12	22,57	13,69-31,45	17,4	30,1	3,25	1,18-5,31	0,68	9,92

Asimismo en la Figura 2, se observa que el 6,3% (4) de los niños y el 29,7% (11) de los adolescentes excedieron el límite permisible en sangre y el 50,8% (32) de los

niños y el 46,0% (17) de los adolescentes excedieron el límite permisible en cabello

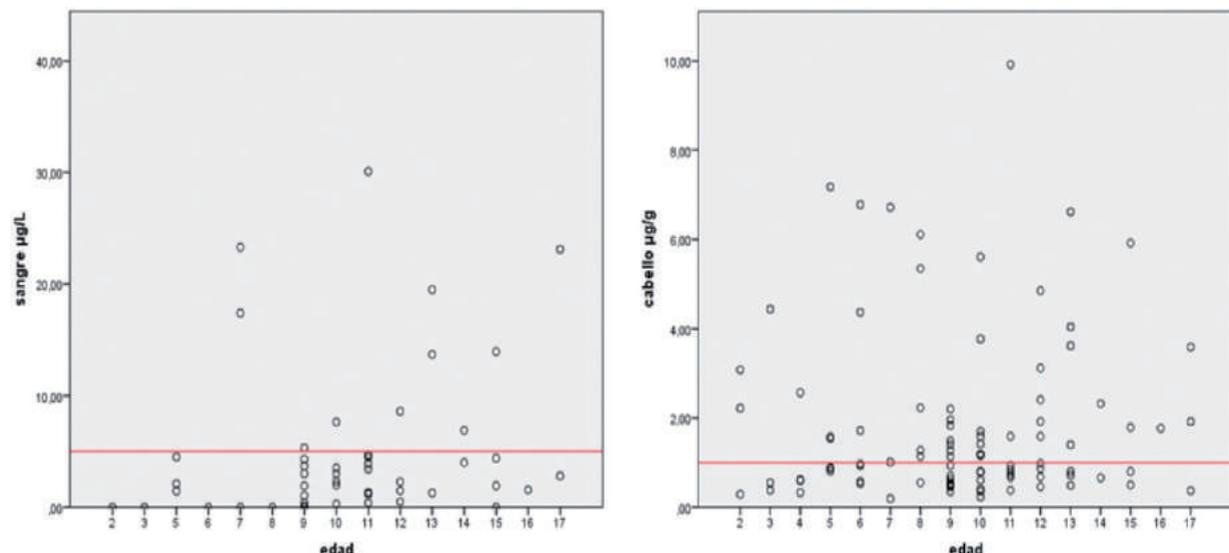


Figura 2. Concentraciones de mercurio en sangre y cabello de niños y adolescentes. Colombia, 2015.

Las concentraciones promedio de mercurio en sangre no fueron estadísticamente significativas entre niños y adolescentes, según la prueba U de Mann-Whitney ($p=0.41$); esto mismo sucedió con las concentraciones promedio de mercurio en cabello ($p=0.94$).

Al explorar la relación entre la frecuencia de consumo de pescado y las concentraciones de mercurio superiores a los valores permisibles en sangre y cabello, se halló que las frecuencias de consumo semanal y mensual fueron las de mayor reporte con 21 y 22 participantes respectivamente, con una relación estadísticamente significativa para cabello ($p=0,010$).

La razón entre los promedios de concentraciones de mercurio en sangre superiores al límite permisible y los promedios de las concentraciones inferiores al límite permisible fue 2.2 veces más en niños en comparación a los adolescentes, sin ser estadísticamente significativo (IC 95% 0.54-8.63). Igualmente se evidenció una correlación lineal entre las concentraciones de mercurio en las dos matrices (coeficiente de Pearson = 0,818 y el valor de $p = 0,000$) (Figura 3).

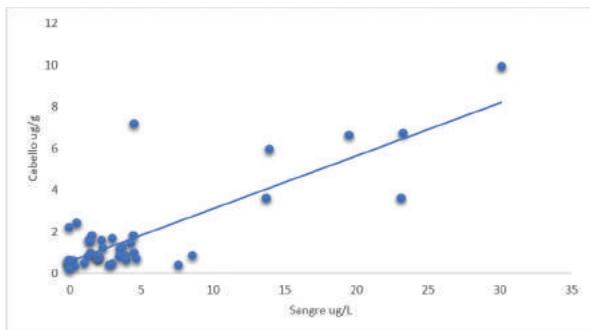


Figura 3. Correlación entre las concentraciones de mercurio en sangre y en cabello.

Durante la entrevista se indagó sobre síntomas asociados a intoxicación por mercurio y se encontró que la salivación excesiva (15,9%), caída del cabello (18,7%), insomnio (29,0%), nerviosismo (19,6%), debilidad (18,0%) y pérdida de memoria (17,3%) presentaron diferencias significativas ($p<0,05$) entre los dos grupos poblacionales frente a los niveles de mercurio superiores a los límites permisibles en cualquiera de las dos matrices, mientras que sabor metálico en la boca (8,4%), pérdida de peso (23,4%), temblor (21,5%), problemas de concentración (17,9%) y dolor torácico (17,9%), no mostraron diferencia estadística.

Discusión

La contaminación ambiental por mercurio en Colombia, se da como consecuencia de emisiones actuales o pasadas, producto de la minería de oro. Infortunadamente, son pocas las medidas y controles que se han puesto en marcha para evitarlo y, en consecuencia, altas concentraciones de mercurio persisten en suelo, agua y sedimentos que se integran en la cadena alimentaria de los peces y de los consumidores de los mismos^{3,44}.

La población de los municipios estudiados es afectada por la explotación minera que se realiza tanto en la zona, como en otros departamentos con los que comparten límites geográficos¹³. Es una población con difíciles condiciones de vida y alto porcentaje de necesidades básicas insatisfechas, que hacen que sus habitantes vean en la minería a pequeña escala, su fuente única de recursos, contaminando con mercurio su ambiente y el resto de habitantes de sus localidades.

Los niños y en general la población que reside en áreas de explotación de oro o cercanas a estas, se encuentran expuestos a contaminación por el mercurio que se utiliza en la extracción del metal, máxime cuando esta actividad se realiza en pequeña escala y de manera artesanal. Se encontraron niveles de mercurio por encima del límite permisible en la población de niños y adolescentes de los municipios incluidos en el estudio, por la exposición ambiental que resulta de consumo de pescado contaminado con metilmercurio y agua sin un tratamiento adecuado. Muchos adolescentes comienzan a trabajar con el mercurio desde temprana edad en las minas de explotación de oro⁴⁵, pero la mayoría, así no trabajen directamente con el metal, viven desde siempre en áreas cercanas a la extracción minera y por supuesto se contaminan ambientalmente. Es importante tener en cuenta además, el consumo de pescado, su fuente más cercana y casi única de proteína, situación que fue identificada en el análisis realizado, en el que la mayor frecuencia de consumo de pescado fue diaria, así como el autoreporte de consumo de agua del río.

El conocimiento de los efectos que sobre la salud tienen los metales pesados como el mercurio, proviene en su mayoría de los estudios realizados en poblaciones con una exposición relativamente alta, como los trabajadores en la industria o en la minería de oro.

Por ello, llama la atención los hallazgos sobre los síntomas reportados en niños y adolescentes, en especial el insomnio y nerviosismo, situación que siendo diferencial entre los grupos poblacionales podría estar relacionado de forma indirecta con la exposición ambiental, en nuestro caso se observó una media de tiempo de residencia de seis años en niños y nueve años en adolescentes, lo que puede significar que sus familias pueden llevar viviendo en el lugar mucho más tiempo y sus madres haber estado expuestas desde la gestación, a vapores de mercurio que en estos sitios de explotación de oro casi siempre están por encima de los límites que tiene establecidos la OMS para la exposición pública que es de $1.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ⁴². Esta situación se convierte en un factor de riesgo no solo para los trabajadores, sino también a las comunidades que se asientan cerca de los sitios de extracción y procesamiento del oro.

De la misma forma podría considerarse la exposición ocupacional, ya que el 15% de los participantes adolescentes informaron no haber terminado sus estudios primarios, característica común en esta zona, en donde existe deserción escolar para iniciar vida laboral en cualquier medio de trabajo, incluyendo la minería de oro.

De acuerdo con la OMS, en las poblaciones donde la exposición a Hg ocurre principalmente a través del consumo de pescado contaminado, la mayor parte del Hg total en la sangre y cabello es orgánico y puede usarse como una medida de la exposición a este metal⁴⁶. En las dos poblaciones de estudio, se encontraron concentraciones de mercurio en sangre y cabello por encima de los límites permisibles, marcándose más esta condición cuando se analizaron los datos de cabello, lo cual se relaciona de manera directa con la frecuencia de consumo de pescado informada por aproximadamente el 36% de los participantes, quienes consumían pescado con una frecuencia de entre diario y dos a cuatro veces por semana, tal como se describe en los hallazgos de un estudio realizado en niños en Malasia, en el cual se encontraron concentraciones de mercurio en cabello elevados asociados a la frecuencia de consumo de pescado⁴⁷. Si se tiene en cuenta que entre los consumidores de pescado, el metilmercurio constituye el 80% del mercurio total en cabello²³, este consumo que es bastante elevado en esta población, estaría relacionado con las concentraciones encontradas en los peces y aunque estas concentraciones no superaron los límites admisibles, se sabe que la exposición crónica, así sea a niveles bajos se refleja en concentraciones de mercurio elevados en cabello. Las concentraciones de mercurio encontradas tanto

en la población como los observados en los peces muestreados, están directamente relacionados con la cercanía que existe entre la población y los distritos mineros de la región, como describieron Interdonato, et al.⁴⁸, en un estudio llevado a cabo en una región de Italia con adolescentes entre 12 y 14 años, en el cual se encontró que las concentraciones de metales pesados en esta población estaban relacionadas con la cercanía a distritos industriales que vertían residuos de metales como plomo, mercurio, cadmio, entre otros.

Los síntomas más frecuentemente relacionados con la intoxicación por mercurio son entre otros, nerviosismo, insomnio, pérdida de memoria, debilidad, caída de cabello⁴¹. La mayoría de los estudios realizados en población infantil expuesta a mercurio referencian daños a nivel neurológico, por lo que la calidad de vida se ve afectada en esta población por la persistencia de la exposición prenatal a mercurio. En nuestro estudio este componente neurológico no se estudió, lo que hace necesario que se realicen otros estudios en esta población, en los que se incluya la evaluación neurológica, para comparar con otros estudios realizados en poblaciones que viven cerca a zonas de explotación aurífera, en los que se han estudiado efectos a nivel neurológico por la exposición a mercurio.

El insomnio y el temblor fueron los dos síntomas más comúnmente expresados por los participantes, lo que coincide con el estudio que hicieron O'Reilly, et al., en población de niños y adolescentes en Zimbawe, donde analizaron muestras de sangre y cabello y encontraron que estos niños presentaron ataxia con temblor, entre otros síntomas⁴. Así mismo, insomnio, dolor de estómago, diarrea fueron síntomas típicos en los encuestados que viven cerca de la zona de extracción de oro, en un estudio realizado por Mega, et al., quienes concluyeron que la minería artesanal tiene un gran impacto en las concentraciones de mercurio en el cuerpo humano¹.

Conclusiones

La población de nuestro estudio ha vivido desde siempre en áreas cercanas a la extracción minera y por supuesto se contaminan ambientalmente, teniendo en cuenta que sus padres laboran en la minería o sus residencias están ubicadas cerca de compraventas y respiran los vapores de mercurio producidos al momento de la quema de amalgama. Así, el tiempo de residencia en los lugares donde se realiza extracción de oro resulta ser un factor de riesgo de exposición a mercurio.

Infortunadamente, son pocas o no existen las medidas y controles que se requieren para evitar la contaminación de compartimentos ambientales como suelo, aire y agua con mercurio y, en consecuencia, altas concentraciones de este metal persisten y se integran en la cadena alimentaria de los peces y a los consumidores de los mismos.

La frecuencia en los síntomas relacionados con la intoxicación por mercurio resultó elevada en ambos grupos, ratificando que las concentraciones de mercurio en esta población están produciendo signos y síntomas relacionados con intoxicación

Se espera que el presente trabajo contribuya a la identificación de las condiciones que determinan las concentraciones de mercurio en población expuesta, para que se optimicen las condiciones en las que se desarrolla la actividad minera y buscar alternativas más seguras, en el ejercicio de esta labor.

Agradecimientos

Expresamos nuestros agradecimientos a las personas que participaron en el estudio, así como a los profesionales de las Direcciones Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública e Investigación en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, a los profesionales de las Secretarías de Salud Departamentales y Municipales, por sus valiosos aportes en la obtención de la información en trabajo de campo. A las Direcciones de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública e Investigación en Salud Pública; Grupos de Factores de Riesgo Ambiental y Salud Ocupacional y Ambiental del Instituto Nacional de Salud por la financiación.

Consideraciones éticas

Esta investigación tuvo en cuenta las consideraciones éticas planteadas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. A los acudientes de los menores se les informó sobre el estudio, los objetivos y beneficios de la investigación y una vez aceptaron participar, se les solicitó la firma del asentimiento informado y con los menores se procedió a la firmar del mismo. Este estudio fue aprobado por el Comité técnico y de ética de la Universidad de los Andes, Colombia (Número de aprobación 459/2015).

Conflicto de interes

Las autoras no tienen conflictos de intereses que declarar.

Referencias

1. Sari M, Inoue T, Matsumoto Y, Yokota K. Measuring total mercury due to small-scale gold mining activities to determine community vulnerability in Cihonje, Central Java, Indonesia. *Water Sci Technol*. 2016; 73(2): 437-444. doi: 10.2166/wst.2015.503.
2. Basri, Sakakibara M, Sera K. Current mercury exposure from artisanal and small-scale gold mining in Bombana, Southeast Sulawesi, Indonesia-Future Significant Health Risks. *Toxics*. 2017; 5(7): 1-10. doi: <https://doi.org/10.3390/toxics5010007>.
3. Defensoría de Pueblo. La Minería de Hecho en Colombia. Bogotá, Colombia; 2010. (Defensoría Delegada para los Derechos Colectivos y del Ambiente).
4. Prieto J, González C, Román A, Prieto F. Contaminación y fitotoxicidad en plantas por metales pesados provenientes de suelos y agua. *Trop Subtrop Agroecosystems*. 2009;10(1): 29-44.
5. Gibb H, O'Leary KG. Mercury exposure and health impacts among individuals in the artisanal and small-scale gold mining community: a comprehensive review. *Env Health Perspect*. 2014; 122: 667-672. doi: 10.1289/ehp.1307864.
6. PNUMA. Informe relativo a la información sobre sistemas armonizados para medir la carga de mercurio. Chiba (Japón); 2010. Report No.: UNEP(DTIE)/Hg/INC.2/6.
7. Gilbert S. A small dose of toxicology. The health effects of common chemicals. CRC Press LLC. Vol. A small dose of mercury or An introduction to the health effects of mercury. 2004. 259 p.
8. Marinho JS, Lima MO, de Oliveira Santos EC, de Jesus IM, da Conceição N Pinheiro M, Alves CN, et al. Mercury Speciation in hair of children in three communities of the Amazon, Brazil. *Biomed Res Int*. 2014; (945963). doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/945963>.
9. Molina CF, Arango C, Serna M. Mercurio: implicaciones en la salud y el medio ambiente. *Retel*. 2010; 7-19.
10. Khatoon-Abadi A, Sheikh Hoseini A, Khalili B. Effect of mercury on the human health and environment: an overview. *Int J Food Saf Nutr Public Health*. 2008; 1(1): 33-50. doi: <https://doi.org/10.1504/IJFSNPH.2008.018854>.
11. Olivero-Verbel J, Duarte D, Echenique M, Guette J, Johnson-Restrepo B, Parsons PJ. Blood lead levels in children aged 5-9 years living in Cartagena, Colombia. *Sci Total Environ*. 2007; 372(2-3): 707-716. doi: 10.1016/j.scitotenv.2006.10.025.
12. Poulin J, Gibb H. Mercurio: Evaluación de la carga

- de morbilidad ambiental a nivel nacional y local. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: Prüss-Üstün A; 2008. (Carga de Morbilidad Ambiental).
13. Banco de la Republica. La Mojana: riqueza natural y potencial económico. Documento de Trabajo sobre economía regional. Colombia; 2004.
 14. Du B, Li P, Feng X, Qiu G, Zhou J, Maurice L. Mercury exposure in children of the Wanshan mercury mining area, Guizhou, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(11). doi: 10.3390/ijerph13111107.
 15. Choi J, Chang J, Hong J, Shin S, Park J, Oh S. Low-Level toxic metal exposure in healthy weaning-age infants: association with growth, dietary intake, and iron deficiency. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(4): 388. doi: 10.3390/ijerph14040388.
 16. Gustin K, Tofail F, Mehrin F, Levi M, Vahter M, Kippler M. Methylmercury exposure and cognitive abilities and behavior at 10 years of age. *Environ Int*. 2017; 102: 97-105. doi: 10.1016/j.envint.2017.02.004.
 17. ATSDR. Reseña Toxicológica del Mercurio. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. 1999.
 18. Rogers HS, McCullough J, Kieszak S, Caldwell KL, Jones RL. Exposure assessment of young children living in Chicago communities with historic reports of ritualistic use of mercury. *Clin Toxicol*. 2007; 45(3): 240-247. doi: 10.1080/15563650601031643.
 19. Hudson PJ, Vogt RL, Brondum J, Witherell L, Myers G. Elemental mercury exposure among children of thermometer plant workers. *Pediatrics*. 1987; 79(6): 935-938.
 20. Zheng L, Sanders A, Saland J, Wrighta R, Arora M. Environmental exposures and pediatric kidney function and disease: a systematic review. *Environ Res*. 2017; 158: 625-648. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.029.
 21. Grandjean P, Weihe P, Debes F, Choi AL, Budtz-Jørgensen E. Neurotoxicity from prenatal and postnatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*. 2014; 43: 39-44. doi: 10.1016/j.ntt.2014.03.004.
 22. Ozuah P. Folk use of elemental mercury: a potential hazard for children? *J Natl Med Assoc*. 2001; 93(9): 320-323.
 23. Ruggieri F, Majorani C, Domanico F, Alimonti A. Mercury in children: current state on exposure through human biomonitoring studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(5): 519. doi: 10.3390/ijerph14050519.
 24. Vargas F. La contaminación ambiental como factor determinante de la salud. *Rev Esp Salud Publica*. 2005; 79(2): 117-127.
 25. OMS. Las consecuencias de la contaminación ambiental: 1,7 millones de defunciones infantiles anuales, según la OMS; 2017.
 26. Counter S, Buchanan L, Ortega F. Acoustic stapedius muscle reflex in mercury-exposed Andean children and adults. *Acta Otolaryngol*. 2012; 132(1): 51-63. doi: 10.3109/00016489.2011.617778.
 27. Health Canada Mercury Issues Task Group. Mercury Your health and the environment a resource tool. Canada; 2004 p. 54.
 28. OMS, IPCS. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. Geneva; 2003.
 29. Escobar M, Zabala M. Perfil neuropsicológico de escolares con trastornos específicos del aprendizaje de instituciones educativas de Barranquilla, Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2008; 24: 63-73.
 30. Rosselli M, Ardila A. Predictores neuropsicológicos de la lectura en español. *Rev Neurol*. 2006; 42: 202-210.
 31. United Nations Environment Programme. Towards a pollution-free planet. 3rd session of the United Nations Environment Assembly. Nairobi, Kenya; 2017.
 32. Andreoli V, Sprovieri F. Genetic Aspects of Susceptibility to Mercury Toxicity: an Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(1): 14-93. doi: 10.3390/ijerph14010093.
 33. Pesh P, Wilhelm M, Rostek U, Schmitz N, Weishoff M, Ranft U, et al. Mercury concentration in urine, scalp hair and saliva in children from Germany. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2002; 12(4): 252-258. doi:10.1038/sj.jea.7500228.
 34. McDowell M, Dillon Ch, Osterloh J, Bolgr M, Pellizzari E, Fernando R, et al. Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing Age: reference range data from NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect*. 2004; 112(11): 1165-1171. doi: 10.1289/ehp.7046.
 35. Kim SA, Jeon CK, Paek DM. Hair mercury concentrations of children and mothers in Korea: Implication for exposure and evaluation. *Sci Total Environ*. 2008; 402(1): 36-42. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.04.010.
 36. Kusanagi E, Takamura H, Chen SJ, Adachi M, Hoshi N. Children's Hair Mercury concentrations and seafood consumption in five regions of Japan. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2018; 74(2): 259-272. doi: 10.1007/s00244-017-0502-x.
 37. Ou L, Chen C, Chen L, Wang H, Yang T, Xie H, et al. Lowlevel prenatal mercury exposure in north china: an exploratory study of anthropometric

- effects. *Env Sci Technol.* 2015; 49(11): 6899-6908. doi: 10.1021/es5055868.
38. Castoldi AF, Coccini T, Ceccatelli S. Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury. *Brain Res Bull.* 2001; 55(2): 197-203. doi: [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00458-0](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00458-0).
39. Ekino S, Susa M, Ninomiya T, Imamura K, Kitamura T. Minamata disease revisited: An update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *J Neurol Sci.* 2007; 262(1-2): 131-44. doi: 10.1016/j.jns.2007.06.036.
40. UNEP. Global Mercury Assessment. Switzerland: United Nations Environment Programme; 2013. (Sources, Emissions, Releases and Environmental Transport).
41. Calao C, Marrugo JL. Efectos genotóxicos asociados a metales pesados en una población humana de la región de La Mojana, Colombia, 2013. *Biomédica.* 2015; 35(Supl 2): 139-151. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i0.2392>.
42. Vargas B, ML, Quiroz P, CM. Alteraciones neuropsicológicas en escolares de un municipio con niveles elevados de vapor de mercurio medioambiental, Colombia, 2008-2009. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2011; 29(4): 461-468.
43. WHO, UNEP, DTIE CHEMICALS BRANCH. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Geneva, Switzerland; 2008.
44. Gracia L, Marrugo JL, Alvis E. Mercury contamination in humans and fishes in the municipality of Ayapel, Córdoba, Colombia, 2009. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2010; 28: 118-124. doi: 10.17533/udea.rfnsp.
45. Bose-O'Reilly S, Lettmeier B, Matteucci M, Gothe R, Beinhoff C, Siebert U, et al. Mercury as a serious health hazard for children in gold mining areas. *Environ Res.* 2008; 107(1): 89-97. doi: 10.1289/ehp.1307864.
46. OMS. Mercurio: evaluando la carga de la enfermedad a nivel nacional y local. Serie sobre carga ambiental de enfermedades. Ginebra; 2008. Report No. 16.
47. Abdul Samad N, Md Isa Z, Hod R. Mercury hair concentration among primary school children in Malaysia. *Child Basel.* 2017; 4(12). doi: 10.3390/children4120109.
48. Interdonato M, Bitto A, Pizzino G, Irrera N, Pallio G, Mecchio A, et al. Levels of Heavy Metals in Adolescents Living in the Industrialised Area of Milazzo-Valle del Mela (Northern Sicily). *J Environ Public Health.* 2014; 1:1-9. doi: 10.1155/2014/326845.

ABREVIATURAS

Hg: mercurio
OMS: Organización Mundial de la Salud

UNIDADES DE MEDIDA

mg/kg: miligramo por kilogramo
mg/g: miligramo por gramo
mg/L: miligramo por litro

Intoxicaciones agudas por sustancias químicas en Ibagué, Colombia en el año 2014; determinación de factores de riesgo para el evento de hospitalización

Acute poisoning by chemical substances Ibagué, Colombia; determination of risk factors for the hospitalization event

Johan Estiven Vargas-Vargas¹, Carlos Eduardo Jiménez-Canizales^{1,2}, Ivan Andrés Trujillo-Abella¹, Ruthdy Ordoñez-Chavarro², Adriana Zamora-Suarez¹

Forma de citar: Vargas-Vargas JE, Jimenez-Canizalez CE, Trujillo-Abella IA, Ordoñez-Chavarro R, Zamora-Suarez A. Intoxicaciones agudas por sustancias químicas en Ibagué, Colombia en el año 2014; determinación de factores de riesgo para el evento de hospitalización. Rev Univ Ind Santander Salud. 2019; 51(1): 53-58. doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v51n1-2019006> 

Resumen

Introducción: En Colombia los reportes de intoxicaciones por sustancias químicas han presentado un ascenso durante el paso de los años. El aumento de las intoxicaciones en Colombia implica un incremento en la frecuencia de las hospitalizaciones y esto representa un mayor gasto para el sistema de salud. **Objetivo:** Describir los factores de riesgo asociados a la hospitalización por intoxicaciones en la ciudad de Ibagué reportadas por el sistema de vigilancia en salud pública para el año 2014. **Métodos:** Estudio descriptivo de fuente secundaria. Se utilizaron los registros de la secretaría de salud de Ibagué, para intoxicaciones agudas del año 2014. Mediante regresión logística se evaluaron los factores asociados a la presencia del evento hospitalización. **Resultados:** El agente causal con mayor incidencia en la ciudad de Ibagué, son las sustancias psicoactivas con 33,02 casos por 100.000 habitantes. Un factor de riesgo asociado de manera significativa con la hospitalización del individuo, es la exposición por vía oral de la sustancia respecto a los demás métodos de exposición. Los niveles de escolaridad primaria y secundaria presentan una asociación significativa con el desenlace respecto a individuos sin escolaridad. No obstante, el único factor protector con asociación significativa es la edad. **Conclusiones:** El 67.1% de las intoxicaciones en la ciudad de Ibagué para el año 2014, son de carácter preventivo, dado que 40,5% son de concepto suicida y el 26,6% de los casos son por concepto de adicción. Sin embargo, los individuos escolarizados presentan mayores tasas de intoxicación lo que puede sugerir un rediseño de la política de prevención y educación en la ciudad.

Palabras clave: Envenenamiento, epidemiología, sobredosis de droga, intento de suicidio.

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

2. Secretaría de Salud. Ibagué. Tolima, Colombia

Correspondencia: Johan Estiven Vargas Vargas. Dirección: Carrera 28 Sur 26-41 Neiva,. Teléfono: (+57) 3132514358. Correo electrónico: johanestivenvargasvargas@gmail.com

Abstract

Introduction: In Colombia the reports of poisonings by chemical substances have presented an ascent during the passage of the years. The increase in poisonings in Colombia implies an increase in the frequency of hospitalizations; this represents a great expense for the health system. **Objective:** To describe the risk factors associated with hospitalization due to poisoning in the Ibagué city reported by the public health surveillance system for the year 2014. **Methods:** Descriptive study of secondary source. The records of the Ibagué Secretariat of Health were used for acute poisonings in 2014. The analysis was made with the calculation of incidents by type of agent, observing the outcome of hospitalizations. Logistic regression was used to evaluate the factors associated with the outcome of at least one hospitalization. **Results:** The causative agent with the highest incidence was on the part of the psychoactive substances with 33.02 cases per 100,000 inhabitants. A risk factor is significantly associated with the presence of the hospitalization outcome is the oral exposure of the substance with respect to other methods. **Conclusions:** It should be noted, the preventive natures of poisonings, given that 40.5% are suicidal concept, followed by intoxications for addiction that represent 26.6% of cases, these represent 67.1% of all cases. In addition, the levels of primary and secondary schooling present a significant association with the outcome regarding individuals without schooling. However, the only protective factor with significant association is age.

Keywords: Poisoning; epidemiology; Colombia; drug overdose; suicide, attempted.

Introducción

En Colombia los reportes de intoxicaciones por sustancias químicas han presentado un ascenso durante el paso de los años^{1,2}. Para el periodo 2012-2017 se evidenció un crecimiento del 45,7% de casos reportados de intoxicaciones, lo cual implica una incidencia de 80,6 por 100.000 habitantes, para este último^{1,3,4}.

A diferencia del caso colombiano, en Estados Unidos el número de exposiciones a sustancias tóxicas ha disminuido progresivamente hasta alcanzar la menor incidencia en el año 2016⁵. A pesar de esto, para el mismo año, las intoxicaciones persistían como la principal causa de muerte relacionadas con lesión (injury-related)⁵⁻⁸.

El aumento de las intoxicaciones en Colombia implica un incremento en la frecuencia de las hospitalizaciones, debido a que la tasa de crecimiento de dicho evento para el periodo 2012-2017, fue del 14,47%^{1,9}. Esto representa un mayor gasto para el sistema de salud en general¹⁰⁻¹². Para el caso colombiano no se conoce el costo promedio de la hospitalización por intoxicaciones. Sin embargo, entre 2010 y 2011 en un hospital nacional de tercer nivel, se estimó un costo promedio de 3.986.860 Cop \$ por paciente hospitalizado por intoxicaciones con plaguicidas¹³⁻¹⁴.

Pese a la importancia económica de la hospitalización por intoxicación, para el sistema de salud, en Colombia no se han realizado estudios que determinen los factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de la incidencia de dicho evento^{6,15,16}.

Actualmente se cuenta con bases de datos encargadas de registrar los eventos de Intoxicaciones agudas. Sin embargo, son pocos los estudios que analizan y comparan esta problemática, limitándonos a la descripción regional y dificultándose la comprensión del comportamiento de estos eventos¹⁷.

Este estudio pretende hacer una descripción de los factores sociodemográficos y de exposición al agente tóxico, que conllevan a la hospitalización de los individuos intoxicados en Ibagué para el año 2014. Puesto que determinar el efecto de dichas variables puede contribuir a promover la atención oportuna y a mejorar el diseño del sistema de atención para las intoxicaciones¹⁸.

Metodología

Utilizando los datos de la secretaría de salud municipal de Ibagué para el año 2014, se obtuvo el reporte de los individuos intoxicados en la ciudad, cuyos casos fueron confirmados por laboratorio o clínica. Solo se tuvo en cuenta el año 2014 debido a que para los años 2015 y 2016 se presentó cambios en la ficha de notificación, y no estandarización de los datos, pasando a la nueva ficha única de notificación de intoxicaciones por sustancias químicas (código 365).

Para el año 2014 se presentaron 443 casos de intoxicación en la ciudad de Ibagué, de estos se excluyeron los individuos con una edad mayor a 100 años (1 paciente) o aquellos individuos menores a 1 año (2 pacientes), teniendo finalmente una muestra de 440 reportes de intoxicación. Cuatro pacientes

consultaron en dos ocasiones cada uno, estos no se excluyeron dado que correspondían a exposiciones diferentes. Se definieron los casos confirmados por clínica y laboratorio según el Protocolo de Vigilancia de Intoxicaciones en Salud Pública¹⁹.

Para el análisis se tuvo en cuenta las variables sociodemográficas, como: género, edad, área de procedencia, escolaridad, también variables de tipo de exposición, y por tipo de sustancias. Se presentan las estadísticas descriptivas de dichas variables utilizando frecuencias absolutas y relativas, también el percentil 50 de la edad dado que es la única variable continua no normal, evaluada por la prueba de Shapiro-Francia.

Mediante el uso de regresión logística se estima el efecto de las variables sobre el evento hospitalización (por lo menos una hospitalización) como medida indirecta de severidad, en los cuales se valoró significancia al identificar valores $p (<0,05)$. Los datos fueron registrados y procesados en el software STATA versión 13.

Resultados

Para el año 2014 en la ciudad de Ibagué, 443 individuos presentaron alguna intoxicación voluntaria o involuntaria, de los cuales 440 cumplieron los criterios de inclusión. La mayor parte de estos eventos ocurrieron en la cabecera municipal concentrándose el 83,4% en esta zona. Siendo los hombres los que más reportaron casos de intoxicación con un 55,9% de la muestra, con una diferencia de 11,8 PP. con respecto a las mujeres. Con una mediana de edad de 23 de años, la mayor parte de los individuos son “jóvenes, adultos” entre los 18 y los 27 años, representado aproximadamente el 53% de población intoxicada (**Tabla 1**).

Los agentes causales de intoxicación más frecuentes fueron las sustancias psicoactivas con un 41,1% de los casos, seguido por las intoxicaciones por medicamentos y posteriormente las intoxicaciones por plaguicidas representando un 27,5% y 24,8% del total de los casos respectivamente. La mayor incidencia fue por parte de las sustancias psicoactivas con 33,02 casos por 100.000 habitantes (**Tabla 2**).

Cabe destacar, el carácter preventivo de las intoxicaciones reportadas en la ciudad de Ibagué, dado que el 40,5% de las intoxicaciones agudas son de concepto suicida, seguidas por las intoxicaciones por concepto de adicción que representan un 26,6% de los casos, sumando ambas, estas representan un 67,1% del

total de los casos de intoxicaciones que pueden preverse desde intervenciones de salud pública.

Tabla 1. Características de los pacientes que presentaron intoxicaciones agudas en la ciudad de Ibagué para el año 2014.

Variable	Nivel de la variable	Valor n (%)
Rangos de edad (años)	Primera infancia (0-5)	21 (4,8)
	Infancia (6-11)	11 (2,5)
	Adolescencia (12-17)	93 (21,6)
	Juventud (18-26)	144 (32,7)
	Adulthood (27 - 59)	160 (37,1)
	Persona mayor (>60)	2 (0,5)
Sexo	Femenino	194 (44,1)
	Masculino	246 (55,9)
Agente causal	Plaguicidas	109 (24,8)
	Medicamentos	121 (27,5)
	Psicoactivas	181 (41,1)
	Otras sustancias	18 (4,1)
Área	Cabecera municipal	367 (83,4)
	Centro poblado	53 (12)
	Rural disperso	20 (4,5)
Tipo de exposición	Suicida	178 (40,5)
	Psicoactiva	117 (26,6)
	Accidental	58 (13,2)
	Delictiva	49 (11,1)
	Desconocida	21 (4,8)
	Hospitalizado	Sí
	No	97 (22)
Escolaridad	Sin escolaridad	40 (9,1)
	Primaria	131 (29,8)
	Secundaria	215 (48,9)
	Universitaria	54 (12,3)

*Del agente causal se eliminaron los metales (n=1), gases (n=3), solventes (n=7).

**Del tipo de exposición se eliminaron homicida (n=1), automedicación (n=7), ocupacional (n=9).

El nivel educativo, podría estar asociado con el suceso de intoxicación, dado que el 14,04% de los individuos intoxicados por concepto de suicidio cuentan con educación superior, comparado con el 17,98% y 64% de los individuos con primaria y secundaria respectivamente. La diferencia entre los niveles educativos es más amplia por el concepto de adicción, pues el 3,42% de los individuos intoxicados por dicho concepto cuentan con educación superior en comparación con el 58,9% y 30,7% de los que solo tenían educación primaria y secundaria respectivamente.

Tabla 2. Incidencia de las intoxicaciones agudas, por tipo de sustancia, ocurridas en la ciudad de Ibagué para el año 2014.

	Sustancias psicoactivas	Fármacos	Plaguicidas	Otras sustancias	Solventes químicos
N	181	121	109	18	7
Incidencia	33,02	22,07	19,88	3,28	1,28

*Incidencia en 100.000 habitantes.

** La Población de Ibagué para el año 2014 fue 548.209 habitantes acorde a microdatos del DANE.

***No se incluyeron las intoxicaciones por metanol (N=1), metales pesados (N=0), gases (N=3).

Teniendo en cuenta que la hospitalización puede ser un síntoma de gravedad, la mayor severidad de la intoxicación implica intensidad en el tratamiento y mayor uso de los recursos para la estabilización del individuo, lo que podría significar para la ciudad Ibagué una oportunidad, pues el 78% de las intoxicaciones requirió hospitalización. No obstante, aproximadamente el 70% de las hospitalizaciones son prevenibles (por concepto suicida y de adicción), la reducción de intoxicaciones “evitables”, podría disminuir considerablemente los costos asociados a la atención del centro hospitalario.

Como se mencionó anteriormente de los 440 individuos intoxicados en la ciudad de Ibagué para el año 2014, aproximadamente el 78% de estos requirió hospitalización lo cual sugiere determinar qué factores están asociados con el evento de interés, la estimación de un modelo logístico para determinar los factores asociados con haber presentado por lo menos una hospitalización se presenta en la (Tabla 3).

Tabla 3. Modelo de regresión logística múltiple para el desenlace “Al menos una hospitalización”, en personas quienes presentaron intoxicaciones en Ibagué, 2014.

Variables	Hospitalización	CI 95%
Edad (Años)	0.981*	[0.964,0.998]
Sexo (Ref: Hombre)		
Mujer	0.858	[0.515,1.431]
Vía de exposición (Ref: Otras vías †)		
Exp. Oral	2.886*	[1.130,7.371]
Exp. Respiratoria	2.160	[0.836,5.581]
Escolaridad (Ref: Sin escolaridad)		
Primaria	6.134***	[2.411,15.61]
Secundaria	3.380**	[1.485,7.693]
Universitaria	2.685	[0.990,7.287]
Motivo de intoxicación (Ref: Otros motivos ††)		
Suicida	1.062	[0.516,2.182]
Psicoactiva	1.156	[0.500,2.671]
Agente tóxico (Ref: Otros agentes †††)		
Sustancia Psicoactiva	0.709	[0.233,2.161]
Medicamentos	0.765	[0.259,2.260]
Plaguicidas	0.761	[0.259,2.236]
Zona de ocurrencia (Ref: Centro poblado y rural disperso)		
Municipal	0.564	[0.258,1.236]
N	440	
pseudo R ²	0.069	

Coefficientes exponenciados; 95% intervalos de confianza.

* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

† Otras vías: Dérmica, ocular, intramuscular/intravenosa, desconocida, otra.

†† Otros motivos: Ocupacional, accidental, intencional homicida, delictiva, desconocida, automedicación/ autoprescripción.

††† Otros agentes: Metanol, metales pesados, solventes, otras sustancias químicas, gases.

Como se reporta en la **tabla 3**, un factor de riesgo asociado de manera significativa con la presencia del evento es la exposición por vía oral de la sustancia tóxica con respecto a los demás métodos de exposición; es decir, la probabilidad de que un individuo intoxicado sea hospitalizado es aproximadamente 2,8 veces mayor, si el individuo se expone a la sustancia tóxica de manera oral, con respecto a otras vías de exposición. Además, los niveles de escolaridad primaria y secundaria presentan una asociación significativa con el desenlace respecto a los individuos sin escolaridad, teniendo un riesgo de ser hospitalizados, 6,1 y 3,3 veces mayor individuos que cuentan con primaria y secundaria respectivamente. Cabe destacar, que a medida que los individuos alcanzan un mayor nivel educativo el riesgo de ser hospitalizados disminuye, pues no se presentan diferencias relevantes entre los individuos Universitarios y los no escolarizados.

Los resultados en la **Tabla 3** indican que la edad es un factor protector para la hospitalización del individuo que padece una intoxicación, lo que puede sugerir que la severidad de la intoxicación es mayor para aquellos individuos más jóvenes. En resumen, la hospitalización, que puede ser considerada como una medida de la severidad de la intoxicación, que padecieron los habitantes de la ciudad de Ibagué para el año 2014, está asociada con el tipo de sustancia que ingieren los individuos más jóvenes que son escolarizados y que estuvieron expuestos a la sustancias tóxicas por vía oral.

Discusión

La mayor parte de las intoxicaciones en la ciudad de Ibagué para el periodo 2014 son de carácter prevenible (por concepto de suicidio o consumo de drogas), lo que implica una posible reducción de costos por concepto de la severidad de dichas intoxicaciones^{15,19}. Sin embargo, las medias de salud pública deben tener en cuenta la calidad y eficiencia de los programas de educación y prevención, pues los individuos que corren mayor riesgo de ser hospitalizados son los que tuvieron exposición del agente causante por vía oral y que son escolarizados.

Cabe resaltar que no solamente las intoxicaciones por suicidio y adicción pueden intervenir, pues la mortalidad por intoxicaciones químicas no intencionales en el mundo ha mostrado una disminución del 44% desde el 2012 al 2015, los cuales se aducen al mejoramiento del control de las intoxicaciones no intencionales, principalmente en países desarrollados^{20,21}.

Agradecimientos

Se agradece por el apoyo obtenido por parte de la secretaría de salud de Ibagué quienes brindaron las bases de datos necesarias. Respecto al análisis de los datos agradecemos el apoyo obtenido por parte de los profesionales encargados de la unidad de bioestadística de la Universidad Surcolombiana quienes contribuyeron, con sus conocimientos para el adecuado desarrollo del trabajo.

Conflictos de Interés

Los autores declara no tener ningún conflicto de interés al realizar el presente trabajo.

Referencias:

1. Muñoz GNM, Protocolo de Vigilancia en Salud Pública - Intoxicaciones por Sustancias Químicas. Edición 2017; (03): 19.
2. Calderón-Ramírez V, Alcocerolaciregui A, Vargas-moranth R. Intentos de suicidio por intoxicación con sustancias químicas en Colombia. 2007-2013. *DuazaryRev Int Cienc Sal.* 2017; 14(2): 149-159. doi: <http://dx.doi.org/10.21676/2389783X.1963>.
3. Muñoz Guerrero MN, Grupo Factores de Riesgo Ambiental Vigilancia y Control en Salud Pública Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública, Intoxicación por sustancias químicas. 2017; versión 3.
4. Brugal MT, Domingo SA, Bravo MJ, Neira LM, Barrio G. More than thirty years of illicit drugs in Spain: a bitter story with some messages for the future. *Rev Esp Salud Publica.* 2006; 80(5): 505-520.
5. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2017; 55(10): 1072-1252. doi: 10.1080/15563650.2017.1388087.
6. Gallego R, AHE. Seminario internacional: Manejo Integral de desastres con énfasis en riesgos tecnológicos. Colombia: Asociación de Ingenieros Sanitarios de Antioquia. 2011; p. 11.
7. Zilker T. Acute intoxication in adults - what you should know. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014; 139(1-2): 31-46. doi: 10.1055/s-0033-1359902.
8. Warner M, Chen LH, Makuc DM, Anderson RN, Miniño AM. Drug poisoning deaths in the United States, 1980-2008. *NCHS Data Brief.* 2011; 81: 1-8.

9. Zamora A, Santofimio D. Intoxicaciones agudas en el hospital universitario de Neiva, Colombia, entre el 2005 y el 2010. *RFS Rev Fac Salud.* 2010; 2(1): 59-69. doi: <https://doi.org/10.25054/rfs.v2i1.30>.
10. Sut N, Memis D. Intensive care costs of acute poisoning cases. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46(5): 457-460. doi: 10.1080/15563650701644295.
11. Halpern NA, Pastores SM, Greenstein RJ. Critical care medicine in the United States 1985-2000: an analysis of bed numbers, use, and costs. *Crit Care Med.* 2004; 32(6): 1254-1259.
12. Fernando SM, Reardon PM, Ball IM, van Katwyk S, Thavorn K, Tanuseputro P, et al. Outcomes and costs of patients admitted to the intensive care unit due to accidental or intentional poisoning. *J Intensive Care Med.* 2018. doi: 10.1177/0885066617754046.
13. Santos GAD. Costos directos de las intoxicaciones agudas por plaguicidas en el hospital universitario Hernando Moncaleano Persomo de Neiva, durante el periodo septiembre del 2010 a septiembre del 2011 (Tesis de grado). Neiva, Colombia: Universidad Surcolombiana; 2012.
14. Singh B, Unnikrishnan B. A profile of acute poisoning at Mangalore (South India). *J Clin Forensic Med.* 2006; 13(3): 112-116. doi: 10.1016/j.jcfm.2005.09.005.
15. Hidalgo-Muñoz B. Análisis, prevención y abordaje de las intoxicaciones etílicas agudas en adolescentes (Tesis de grado). Andalucía, España: Universidad de Jaén; 2015.
16. Medina González L, Fuentes Ferrer ME, Suárez Llanos JP, Arranz Peña MI, Ochoa Mangado E. Epidemiología de las intoxicaciones medicamentosas durante un año en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. *Rev Clin Esp.* 2008; 208(9): 432-436. doi: 10.1157/13127603.
17. Gómez-Restrepo C, Castro-Díaz S, Díaz del Castillo CE, Gil F, Villegas CAA, Fagua J, et al. Prevalencia del consumo de sustancias psicoactivas en pacientes no psiquiátricos que consultan un servicio de urgencias en Bogotá. *Rev Col Psiquiat.* 2011; 40(4): 709-722.
18. Kendrick D, Majsak-Newman G, Benford P, Coupland C, Timblin C, Hayes M, et al. Poison prevention practices and medically attended poisoning in young children: multicentre case-control study. *Inj Prev.* 2017; 23(2): 93-101. doi: 10.1136/injuryprev-2015-041828.
19. Ospina Martínez ML, Martínez Durán ME, Pacheco García OE, Quijada Bonilla H. Protocolo de vigilancia en salud pública, intoxicaciones por sustancias químicas. 2016.
20. Tang Y, Zhang L, Pan J, Zhang Q, He T, Wu Z, et al. Unintentional Poisoning in China, 1990 to 2015: The Global Burden of Disease Study 2015. *Am J Public Health.* 2017; 107(8): 1311-1315. doi: 10.2105/AJPH.2017.303841.
21. González-Santiago O, Morales-San Claudio PC, Cantú-Cárdenas LG, Favela-Hernández JMJ. Unintentional and self-poisoning mortalities in Mexico, 2000-2012. *PLoS One.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181708>.

Sedentarismo y sobrepeso/obesidad asociados a la prevalencia de infección por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres de la zona norte de Bucaramanga

Sedentary lifestyle and overweight/obesity associated with prevalence of high risk human papillomavirus in vulnerable population from north region of Bucaramanga

Raitza Bohorquez-Perez¹, Bladimiro Rincón-Orozco², Ruth Martínez-Vega¹

Forma de citar: Bohorquez-Pérez R, Rincón-Orozco B, Martínez-Vega R. Sedentarismo y sobrepeso/obesidad asociados a la prevalencia de infección por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres de la zona norte de Bucaramanga. Rev Univ Ind Santander Salud. 2019; 51(1): 59-68. doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v51n1-2019007> 

Resumen

Introducción: Para el desarrollo de cáncer de cuello de uterino la infección con el Virus de Papiloma Humano (VPH) es una causa necesaria. Sin embargo, la eliminación viral está asociada a múltiples factores, algunos modificables y otros no, que varían según las características poblacionales y áreas geográficas. **Objetivo:** Determinar factores asociados a la prevalencia de infección por virus de Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres entre 35-65 años con riesgo moderado o alto de cáncer de cuello uterino de la zona norte de Bucaramanga. **Metodología:** Estudio analítico de corte transversal. A las mujeres clasificadas como de moderado/alto riesgo para cáncer de cuello uterino en una encuesta corta estandarizada, se les realizó una encuesta sobre factores potenciales asociados a infección, seguida de una autotoma de muestra cérvical, que se utilizó para detección de DNA viral. Se realizó análisis múltiple de regresión log-binomial para obtener Razones de Prevalencia ajustadas (RPa). **Resultados:** Se entrevistaron 810 mujeres, de éstas 435 tuvieron moderado/alto riesgo para cáncer y se realizaron la autotoma. La prevalencia de infección por VPH de alto riesgo fue de 5,1% (IC 95% 3,2-7,6). El sedentarismo (RPa 2,51; IC95% 1,15-5,50) y el sobrepeso/obesidad (PRa 4,20; IC95% 1,00-15,51) se asociaron a mayor prevalencia. Además, hubo una tendencia de incremento en la prevalencia de infección en las usuarias de anticonceptivos inyectables; así como una tendencia de disminución de esta prevalencia según porciones de frutas y verduras consumidas diariamente. **Conclusión:** Factores modificables como sedentarismo y sobrepeso/obesidad, se asociaron independientemente a mayor prevalencia de infección por VPH en la población estudiada.

Palabras clave: Factor de riesgo, Papillomavirus Humano, alto riesgo, prevalencia, sedentarismo, sobrepeso, obesidad.

1. Universidad de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Bladimiro Rincón Orozco. Dirección: Escuela de Microbiología, Universidad Industrial de Santander Cra. 32 29-31 Bucaramanga. Teléfono: +577 6344000. Correo electrónico: blrincon@uis.edu.co.

Abstract

Introduction: Infection with Human Papillomavirus is mandatory for cervical cancer development. However, viral elimination is associated to multiple factors, according to the population characteristics and geographic areas, some are modifiable and others not. **Objective:** To determine the factors associated with the prevalence of high risk human papillomavirus infection in women between 35-65 years old with moderate or high risk of cervical cancer located at the northern zone of Bucaramanga. **Methodology:** Cross-sectional analytical study. Women classified as moderate/high risk for cervical cancer in a short standardized survey, were surveyed on the side effects associated to chronic viral infection and self-sampling cervical test. Bivariate analysis and multiple analysis of log-binomial regression were performed. **Results:** 810 women were interviewed; 435 cases of high cancer risk were presented. The prevalence of high risk human papilloma virus infection was 5.1% (95% CI 3.2-7.6). The sedentary lifestyle (RPa 2.51, 95% CI 1.15-5.50) and overweight/obesity (PRa 4.20, 95% CI 1.00-15.51) were associated with higher prevalence. In addition, there was a trend of increased prevalence of infection among users of injectable contraceptives; as well as a tendency to decrease this prevalence according to portions of fruits and vegetables consumed daily. **Conclusion:** modifiable factors such as sedentary lifestyle and overweight / obesity were independently associated with a higher prevalence of infection by human high risk papilloma virus in the population studied.

Keywords: Risk factors, Papillomavirus Human, prevalence, sedentary lifestyle, overweight, obesity.

Introducción

El Virus del Papilloma Humano (VPH) infecta queratinocitos de tejidos epiteliales. Estos virus han coevolucionado junto a su hospedero natural siendo estrictamente específicos en cada una de las especies que infectan, de ellos se han aislados más de 120 genotipos¹. VPHs que infectan el tracto genital han sido clasificados por la Agencia Internacional para la Investigación y el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) en dos grupos, bajo riesgo (VPH-BR) y alto riesgo (VPH-AR). Los VPH-AR son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, y 73. Los VPH-AR están relacionados con cánceres anogenitales, entre ellos el cáncer de cuello uterino (CCU) y una gran proporción de cánceres de orofaringe².

Se estimó que para el año 2008 CCU fue el tercer cáncer más común en la población femenina en todo el mundo con 530.000 casos nuevos, después de cáncer de mama y de pulmón, y la cuarta causa más común de muerte femenina por cáncer (275.000 muertes)³. El 86% de los casos incidentes (453.531) y el 88% de las muertes ocurren en regiones menos desarrolladas⁴. Es así como la mitad de los casos de CCU diagnosticados ocurren en mujeres menores de 50 años de edad y son VPH-16 y 18 los responsables del 80% de los casos a nivel mundial⁵.

CCU es multifactorial, sin embargo, para que este ocurra se requiere una infección permanente por VPH-AR⁶. Se han documentado factores que pueden modular la infección viral, por ejemplo, el inicio temprano de las relaciones sexuales⁶, múltiples compañeros

sexuales⁷, enfermedades de transmisión sexual⁸ y uso de anticonceptivos^{9,10}, entre otros.

De estos múltiples factores de riesgo descritos en la literatura, algunos de ellos se han asociado a la prevalencia de infección por VPH consistentemente en diferentes poblaciones. Sin embargo, otros factores han mostrado evidencia controversial. Por eso el objetivo de este estudio es determinar factores asociados a la prevalencia de infección por VPH-AR en mujeres de 35 a 65 años con riesgo moderado o alto de CCU de la zona Norte de Bucaramanga.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico de corte transversal donde se incluyeron mujeres entre 35-65 años residentes de la zona norte de Bucaramanga que habían tenido o tenían vida sexual; mujeres en estado de embarazo e histerectomizadas fueron excluidas.

Entre septiembre de 2016 y febrero de 2018 se recolectó la muestra por conveniencia a través de tres estrategias: 1) Jornadas de trabajo de campo programadas con cada líder comunitario de los sectores de la zona I y II del norte de Bucaramanga; 2) Salidas de campo casa a casa, acompañados de líderes que ayudaban a identificar mujeres potencialmente elegibles según los criterios ya establecidos; 3) Se acudió a los seis centros de salud de la zona norte donde se invitó a participar a todas las mujeres que asistían por motivos diversos, y si cumplían los criterios de inclusión, previa voluntariedad, fueron incluidas.

Seguidamente se aplicó una encuesta corta estandarizada creada por Sistem Cancer Center que las clasificó como de riesgo moderado y alto para desarrollar CCU. Ésta constaba de los siguientes factores de riesgo: fumar más de 25 cigarrillos al día (+1 punto), tener relaciones antes de los 16 años (+2 puntos), haber tenido 3 o más parejas sexuales masculinas (+3 puntos), haber tenido uno o más hijos (+1 punto) o 3 o más hijos (+2 puntos) y haber tenido una enfermedad de transmisión sexual como VPH, gonorrea, verrugas o SIDA (+2 puntos). También considera dos factores protectores, como el uso frecuente de preservativo al momento de tener relaciones sexuales (-2 puntos) y la realización de la citología en los últimos 3 años (-2 puntos).

Luego de aplicar a las mujeres la encuesta corta si alcanzaban un puntaje igual o mayor a tres se continuaba con una encuesta complementaria que buscó identificar los factores asociados a la prevalencia de infección como tabaquismo, antecedentes ginecológicos, consumo de alcohol, actividad física, consumo de frutas y verduras, entre otros. Posterior a esto, se brindaron instrucciones verbales y visuales para que las mismas mujeres se tomaran la muestra con un dispositivo de autotoma de muestra cervico-uterina (cepillo), que se almacenó en seco y a temperatura ambiente para su transporte al Laboratorio Central de Investigación en la UIS donde se realizó la prueba molecular para genotipificación de VPH. Los cepillos de autotoma han mostrado una alta especificidad (95,9%), sensibilidad (92,6%) y concordancia (91,2-96,8) respecto a la muestra tomada por personal de salud¹¹⁻¹⁴.

Se evaluó la variable dependiente infección por VPH-AR definida como presencia de ADN viral de VPH-AR por la técnica VPH direct flow Chip kit, con el equipo semiautomático hybriSpot 12TM (HS12). Esta prueba tuvo alta comparabilidad con las pruebas Linear Array y CLART con un porcentaje de acuerdo de 91,5% y un índice de Kappa de 0,798 y 0,818, respectivamente; y detectó más infecciones totales y múltiples que las pruebas mencionadas¹⁵. Adicionalmente, mostró un acuerdo del 100% en un estudio realizado por el Centro de referencia de VPH de la OMS¹⁶.

Como variables independientes se incluyeron los potenciales factores descritos previamente, entre estos, el estado civil medido como pareja estable (mujeres casadas y en unión libre) y pareja no definida (solteras, separadas, viudas y divorciadas). La ocupación se

consideró dicotómica como mujeres cuya actividad actual se realiza primordialmente en la vivienda (amas de casa, desempleadas y pensionadas) y las que se dedican a alguna actividad laboral fuera de casa (empleadas e independientes). Dentro de los síntomas vaginales presentes en el momento de la encuesta se incluyeron flujo, flujo de mal olor, rasquiña, sangrado, entre otros.

El sedentarismo se generó a partir de la variable actividad física total utilizando la fórmula de minutos en la semana invertidos en actividades moderadas, más dos veces los minutos por semana invertidos en actividades vigorosas. De esta manera sedentarismo se definió cuando la mujer realizó menos de 150 min. de actividad física total por semana según la recomendación de la OMS¹⁷. Además, se midieron la talla y el peso, el IMC calculado se categorizó según la clasificación de la OMS en sobrepeso con un IMC ≥ 25 pero < 30 , obesidad con IMC ≥ 30 , y normal para aquellas mujeres con IMC $> 18,5$ pero < 25 . En este grupo se ubicó una mujer con un IMC menor de 18,5, es decir de bajo peso.

Para el análisis de las variables cualitativas se emplearon frecuencias absolutas y frecuencias relativas, para las variables cuantitativas se utilizó la mediana y rango intercuartil porque las variables no presentaron distribución normal. Posteriormente, se calcularon las razones de prevalencias (RP) con el intervalo de confianza del 95% (IC95%) y el valor *p*. Las variables que tuvieron un valor *p* $< 0,20$ fueron evaluadas en un modelo de regresión múltiple log-binomial para obtener las razones de prevalencias ajustadas (RPa). El análisis se realizó con el Software Stata 12.

Resultados

Se realizaron 810 encuestas de tamización a mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión y que no presentaron criterios de exclusión. De estas, 435 mujeres tuvieron un puntaje moderado o alto para CCU, por lo cual se les realizó detección de VPH-AR a través de autotoma de muestra del cuello uterino. De estas mujeres, 16 presentaron infección por VPH-BR, ocho mujeres presentaron genotipos indeterminados, una muestra no pudo ser procesada por presencia de abundante sangre y negación por parte de la mujer para repetir la muestra, 22 presentaron infección por VPH-AR y en 388 no se detectó ADN viral (**Figura 1**). Los genotipos de VPH-AR detectados fueron VPH-39, 31, 52, 58, 59, 73, 56, 68, 16 y 45.

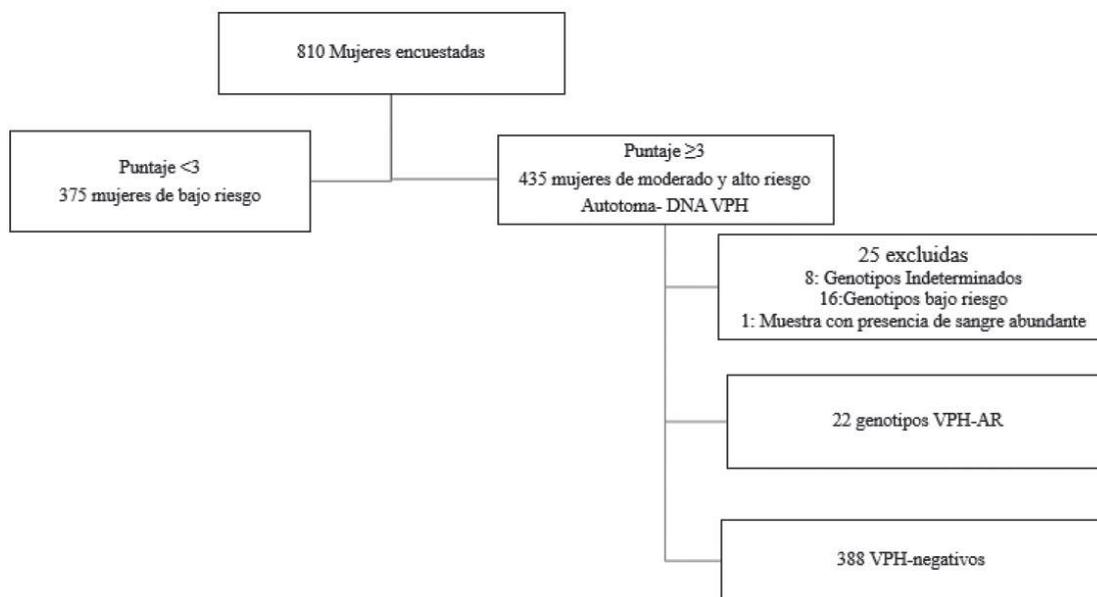


Figura 1. Captación de mujeres participantes en el estudio.

La prevalencia encontrada de infección por VPH-AR en las 435 mujeres incluidas en este estudio fue de 5,1% (IC 95% 3,2-7,6). Para evaluar los factores asociados a la infección por VPH se tomaron las mujeres infectadas por al menos un genotipo de VPH-AR y aquellas sin infección (VPH negativas), para una muestra de 410 mujeres.

En las características sociodemográficas, entre las mujeres no infectadas y las infectadas con VPH-AR no se presentaron diferencias estadísticamente significativas para la edad, el estado reproductivo, el estado civil, la ocupación, el nivel de escolaridad, el estrato de la vivienda o el número de personas que cohabitan (**Tabla 1**). Al evaluar la prevalencia de VPH-AR por decenios se observó que fue mayor en el grupo de 55 o más años, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo ($p=0,18$) (**Figura 2**).

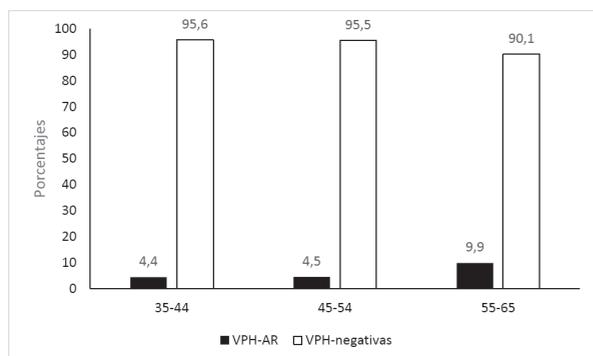


Figura 2. Prevalencia por decenios de infección por VPH-AR^a en mujeres de riesgo moderado/alto para CCU^b.

Respecto a factores ginecológicos no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la edad de inicio de las relaciones sexuales y número de compañeros sexuales. Aunque la frecuencia de enfermedades de transmisión sexual durante su vida fue mayor en las mujeres con VPH-AR (36,3% vs 25,7%), esto tampoco fue estadísticamente significativo. Por otra parte, el acceso a la citología en los últimos tres años fue de 75,3% para el grupo en general (**Tabla 1**). Al considerar los métodos anticonceptivos, la proporción de mujeres, que han utilizado estas estrategias en algún momento de la vida fue de 88,4%, entre estos se reportaron con frecuencia los anticonceptivos orales (ACO) (46,2%) y los anticonceptivos inyectables (ACI) (27,6%). Sin embargo, en la actualidad la ligadura de trompas fue el más utilizado (60,4%) y aunque fue menos frecuente en el grupo con VPH-AR, no fue estadísticamente significativo. Por otra parte, se observó que el uso actual de ACI, de ACO y de dispositivo intrauterino (DIU) fue más frecuente en las mujeres infectadas, pero no fueron significativas estas diferencias. Los métodos menos utilizados en la actualidad fueron el condón (1,7%) y el implante (0,7%).

La presencia actual de síntomas vaginales fue más prevalente en las mujeres sin infección por VPH (**Tabla 1**). El síntoma más frecuente fue la rasquiña vaginal, con mayor prevalencia en las mujeres sin infección por VPH ($p=0,05$); siguen en frecuencia el flujo vaginal (24,4%), flujo con mal olor (12,2%) y el sangrado vaginal (6,1%). Otros síntomas como dolor pélvico e inflamación fueron reportados menos frecuentemente.

Sedentarismo y Sobrepeso/Obesidad asociados a la prevalencia de infección por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo en mujeres de la zona norte de Bucaramanga

Tabla 1. Descripción de las mujeres de riesgo moderado/alto para CCU^b según el estado de infección por VPH-AR^a.

Característica	Total (n=410)	VPH-AR positivos (n=22)	VPH-AR negativos (n=388)	P
Edad mediana (RIQ)	46(40-52)	47(40-55)	46(40-52)	0,59
Estado civil n (%)	n=406	n=22	n=384	
Parejas estables	277(68,2)	18(81,8)	259(67,4)	0,15
Ocupación	n=406	n=22	n=384	
Primordialmente en la vivienda	235(57,8)	16(72,7)	219(57,0)	0,14
Años de estudios cursados	n=383	n=20	n=363	
	6,2(3-9)	5,7(3-10)	6,2(4-9)	0,39
Estrato de vivienda	n=406	n=22	n=384	
Estrato uno	282(69,5)	16(72,7)	266(69,2)	
Estrato dos	119(29,3)	6(27,2)	113(29,5)	0,94
Estrato tres	2(0,5)	0(0,0)	2(0,6)	
Sin clasificación	3(0,7)	0(0,0)	3(0,8)	
Seguridad social	n=406	n=22	n=384	
Subsidiado	352(86,7)	19(86,3)	333(86,7)	
Contributivo	46(11,3)	3(13,6)	43(11,2)	0,90
No asegurado	7(1,7)	0(0,0)	7(1,8)	
Especial	1(0,2)	0(0,0)	1(0,2)	
Número de personas que habitan en casa mediana (RIQ)	n=405 4,5(3-6)	n=22 5,0(3-6)	n=383 4,4(3-6)	0,83
Edad primera relación sexual < 16 años	247(60,2)	14(63,7)	233(60,0)	0,73
Tres o más compañeros sexuales	364(88,8)	19(86,3)	345(89)	0,71
Edad del primer embarazo mediana(RIQ)	n=403 18,2(16-20)	n=21 18,4(17-20)	n=382 18,2(16-20)	0,47
Número de embarazos totales	n=405 4,4(3-5)	n=21 4,7(4-5)	n=384 4,4(3-5)	0,44
Número de hijos nacidos vivos	n=405 3,8(3-5)	n=21 4,4(3-5)	n=384 3,8(3-5)	0,21
Números de abortos	n=405 0,5(0-1)	n=21 0,2(0-0)	n=384 0,5(0-1)	0,12
Relaciones sexuales orales n(%)	90(21,9)	2(9,0)	88(22,6)	0,13
Relaciones sexuales anales	41(10,0)	1(4,5)	40(10,3)	0,38
Antecedente de ETS	108(26,3)	8(36,3)	100(25,7)	0,48
Citología en los últimos 3 años	n=409 308(75,3)	n=22 18(81,9)	n=387 290(75)	0,75
Ligadura de trompas	n=405 245(60,4)	n=22 10(45,4)	n=383 235(61,3)	0,13
Actual uso de ACI	n=403 13(3,2)	n=22 2(9,0)	n=381 11(2,8)	0,10
Síntomas vaginales	213(51,9)	5(22,7)	208(53,6)	0,017
Rasquiña vaginal	n=409 111(27,1)	n=22 2(9,09)	n=387 109(28,1)	0,050
Tabaquismo				
Nunca	257(62,6)	12(54,6)	245(63,1)	
Si fuma	39(9,5)	2(9,0)	37(9,5)	0,65
Fumaba, pero lo dejó	114(27,8)	8(36,3)	106(27,3)	
IMC	n=379	n=22	n=357	
Normal	106(28)	2(9,1)	104(29,1)	0,042
Sobrepeso/obesas	273(72)	20(90,9)	253(70,9)	
Sedentarismo	n=406	n=22	n=384	
Actividad física total <150' por semana	114(28,0)	11(50,0)	103(27,0)	0,01
Actividad física total ≥150' por semana	292(72,0)	11(50,0)	281(73,0)	
No. de porciones de frutas y verduras consumidas/día mediana(RIQ)	n=405 1,65(0,5-3)	n=22 1,32(0,28-1,28)	n=383 1,6(0-5,3)	0,19

^a VPH-AR: Virus de Papiloma Humano de alto Riesgo

^b CCU: Cáncer de Cuello Uterino

En cuanto a los hábitos, la mayoría de las mujeres reportaron nunca haber fumado (**Tabla 1**). Aunque la cantidad de cigarrillos fumados por día en las exfumadoras fue mayor en mujeres infectadas (mediana 21 cigarrillos día vs 6,9) y fumaron durante más años (12,7 años vs 9,2), estas diferencias no fueron significativas. Solo el 9,5% de las mujeres fuman actualmente con un consumo de 7,2 cigarrillos por día (RIQ 2-7), sin diferencias entre los dos grupos. Además, el tabaquismo dentro de la vivienda por parte de familiares fue reportado por el 40,9% de las mujeres con VPH-AR y por el 30,7% en las negativas. Al considerar el consumo de alcohol, el 68,8% de las mujeres manifestaron que nunca lo consumen y tomando como referencia la recomendación de la OMS, que define como consumo de riesgo a la ingesta de más de 40 gramos diarios de alcohol, se observó que ninguna tuvo este factor.

Hábitos saludables como el consumo de frutas y verduras también fueron evaluados a partir de la frecuencia y cantidades de consumo total de las mismas en la dieta. Teniendo en cuenta la recomendación de la OMS, que para una dieta saludable se precisa consumir cinco porciones al día, se observó un consumo deficiente en ambos grupos, con una mediana menor en las mujeres positivas para VPH-AR, aunque esto no fue significativo (**Tabla 1**).

Considerando que la actividad física moderada adecuada es definida por la OMS como la realización de al menos 150 minutos semanales de este tipo de actividades. Se encontró que el 50% de las mujeres con VPH-AR no realizan actividades físicas moderadas, en contraste con el 29,5% de las sin infección. Equivalente a ésta, la práctica de actividades vigorosa adecuada es considerada según la OMS como la realización de al menos 75 minutos semanales; se observó que ninguna de las infectadas por VPH-AR cumplía esta recomendación, similar al patrón observado en las mujeres negativas (93,4%). Además, con estas variables se estimó la frecuencia de sedentarismo, observándose que la prevalencia fue significativamente mayor en las mujeres infectadas con VPH-AR; esto mismo se evidenció para la prevalencia de sobrepeso/obesidad (**Tabla 1**).

Posteriormente, con el modelo múltiple se determinó que el sedentarismo ($p=0,021$) y el sobrepeso/obesidad ($p=0,049$) se asociaron independiente a mayor prevalencia de infección por VPH-AR. Adicionalmente, aunque el uso de anticonceptivos inyectados ($p=0,062$) presentó una tendencia de asociación con mayor prevalencia de infección por VPH, y el número de porciones de fruta/verdura ($p=0,151$) y la rasquiña vaginal ($p=0,056$) tuvieron una tendencia de asociación con menor prevalencia de infección, esto no fue estadísticamente significativo (**Tabla 2**).

Tabla 2. Factores asociados a la prevalencia de infección por VPH-AR^a en mujeres con riesgo moderado/alto para CCU^b.

Característica	n	RP	IC 95%	RP _a	IC 95%
Estado civil					
Pareja estable	406	1	(0,16-1,38)		
Pareja no definida		0,47			
Ocupación					
Ocupación en la vivienda	406	1			
Otras		0,51	(0,20-1,28)		
Edad					
35-54 años	410	1	(0,94-5,26)		
55-65 años		2,23			
Síntomas vaginales	410	0,26	(0,10-0,71)		
Rasquiña vaginal	409	0,26	(0,06-1,12)	0,25	(0,06-1,04)
Números de abortos	405	0,57	(0,26-1,21)		
Ligadura de trompas	405	0,54	(0,24-1,22)		
Actual uso de ACI	403	3	(0,78-11,50)	2,81	(0,95-8,34)
Relaciones sexuales orales	410	0,35	(0,08-1,49)		
Sedentarismo	406	2,56	(1,14-5,74)	2,51	(1,15-5,50)
Sobrepeso/obesas	379	3,88	(0,92-16,3)	4,20	(1,00-17,51)
Porciones diarias de fruta/verdura	405	0,78	(0,53-1,13)	0,77	(0,54-1,11)

^a VPH-AR: Virus de Papiloma Humano de alto Riesgo

^b CCU: Cáncer de Cuello Uterino

Discusion

Se encuestaron en total 810 mujeres, quienes se clasificaron como de bajo riesgo (46,3%) y riesgo moderado/alto (53,7%) según la escala basada en el Siteman Cancer Center para CCU. Aunque la población en la que se realizó la detección molecular del VPH fue la compuesta por las mujeres con riesgo moderado/alto para CCU, se encontró una prevalencia baja de infección por VPH-AR (5,1% IC95% 3,2-7,6). Lo anterior contrasta con la prevalencia de 9% de VPH-AR reportada en Colombia en una cohorte de mujeres de 18 a 45 años de edad con citología normal; sin embargo, esta frecuencia es similar a la encontrada específicamente en las mujeres de 35 o más años de esta cohorte (infección VPH-AR única 4,3% y múltiple 1,9%)¹⁸.

Las características sociodemográficas del grupo de mujeres infectadas con VPH-AR fueron similares a las del grupo en las que no se detectó ADN viral. De igual forma, no se encontraron diferencias entre ambos grupos de mujeres en otras variables ginecológicas como el número de embarazos, de nacidos vivos, entre otras. En cuanto a la prevalencia de vida del uso de métodos anticonceptivos, los ACI, ACO y DIU fueron las estrategias de prevención del embarazo más utilizados, y para el momento de la entrevista la ligadura de trompas fue el más frecuente. El uso del implante y del preservativo fueron métodos poco utilizados en la población objeto. Este bajo uso de preservativos remarca las deficiencias en la utilización de los métodos seguros de barreras para evitar la propagación de las infecciones de transmisión sexual.

Respecto a factores comportamentales, hábitos y dieta se observó poca frecuencia de consumo actual de alcohol y de cigarrillo, sin embargo un porcentaje importante de las mujeres infectadas reportaron ser exfumadoras y fumadoras pasivas. Adicionalmente, hábitos saludables como son el consumo de frutas y verduras fueron deficientes en relación con las recomendaciones internacionales de dieta saludable, ya que las porciones de frutas y verduras diarias fueron inferiores a las cinco porciones establecidas. Además, se encontró una prevalencia de sobrepeso/obesidad de 72% y una prevalencia de sedentarismo de 28%.

Múltiples factores asociados a infección por VPH-AR se han descrito en la literatura, algunos controversiales porque varían de acuerdo con las regiones geográficas y a las características de las poblaciones. Por ejemplo, algunos estudios muestran que las infecciones cervicales se producen poco después de la primera relación sexual

y el riesgo de tener VPH aumenta con cada nueva pareja sexual durante toda la vida. Al respecto, un estudio de corte transversal observó que mujeres estadounidenses de origen mexicano entre 17 a 47 años que iniciaron su vida sexual antes de los 16 años tuvieron mayor riesgo de adquirir infección por VPH-AR (ORa 1,58 IC95% 1,09-2,30) en comparación con aquellas que iniciaron la actividad sexual después de los 20 años¹⁹. En contra posición pero similar a lo encontrado en el presente estudio, en una cohorte de 1.373 colombianas entre 13 y 85 años, mujeres menores de 16 años que habían iniciado la vida sexual no tuvieron mayor riesgo de infección por VPH-AR (ORa 0,7 IC95% 0,52-1,06) comparadas con las mujeres con inicio de actividad sexual después de los 19 años²⁰.

Además de la edad temprana de inicio de la actividad sexual, se ha estudiado la asociación entre el número de compañeros sexuales y la infección por VPH-AR. Al respecto, en la presente investigación no se encontró esta asociación, similar a lo reportado en un estudio realizado en una zona rural de Colombia. En éste, el número de compañeros sexuales ocasionales mayor a dos durante la vida no estuvo asociado con la seropositividad para los genotipos VPH-AR 16, 18, 31 o 58 (ORa 1,08 IC95% 0,72-1,63) cuando se comparó con aquellas mujeres que reportaron una sola pareja sexual ocasional durante su vida²¹.

Otro factor evaluado son las infecciones de transmisión sexual, en nuestro país recientemente se determinó que en mujeres con citología normal la prevalencia de infección por *Chlamydia trachomatis* fue mayor en aquellas con infección por varios genotipos de VPH (OR; 2,8 IC95% 1,2-6,0), comparadas con aquellas que solo presentaban infección por un genotipo de VPH²². En el presente estudio no se evaluó la infección concomitante, pero, aunque la frecuencia del antecedente de ETS fue mayor en las mujeres con VPH-AR, esto no fue estadísticamente significativo. Esto podría deberse al desconocimiento que tienen las mujeres sobre las infecciones de transmisión sexual lo que impide reconocer la presencia de las mismas.

El uso de anticonceptivos hormonales también es un factor controversial de infección por VPH. Por ejemplo, en Brasil un estudio no encontró asociación con el consumo de ACO (OR 1,49; IC95% 0,48-4,57)⁶. Por el contrario, en la cohorte de mujeres colombianas este factor se asoció con infección por VPH (OR 1,38; IC95% 1,07-1,77)²⁰. En el presente estudio se observó que el uso actual de ACI fue más prevalente en las mujeres con infección por VPH-AR, sin embargo,

presentó una asociación marginal probablemente por falta de poder (RPa 2,81; IC95% 0,95-8,34). Además, esta discrepancia en los resultados puede deberse a diferencias en las poblaciones como la edad, el comportamiento sexual, tabúes al momento de hablar sobre sexualidad, así como los métodos y técnicas empleadas en cada uno de los estudios²⁰.

En cuanto a los hábitos, el consumo de cigarrillo se ha relacionado con aumento en la prevalencia de infección por VPH-AR, esta asociación parece ser dependiente de la dosis y desaparece luego de suspender el consumo²³. En nuestro estudio el tabaquismo actual fue similar entre los grupos y el tabaquismo previo, aunque fue reportado en mayor frecuencia en las mujeres infectadas por VPH-AR no fue significativo.

La dieta también ha sido considerada dentro de los factores asociados a la infección por VPH. En este estudio, aunque la mayoría de mujeres no cumplieron con la recomendación de consumo de cinco porciones diarias, se observó una tendencia de disminución de la prevalencia de infección por VPH-AR a medida que se incrementan las porciones de fruta y verduras consumidas durante el día (RPa 0,77; IC95% 0,54-1,11). Esto podría relacionarse al consumo de vitaminas, ya que un estudio de cohorte, que evaluó el papel de la vitamina A y los carotenoides en la persistencia de VPH, encontró que el alto consumo de verduras se asoció con una disminución de la persistencia de VPH (OR 0,46; IC95% 0,21- 0,97)²⁴.

En el presente estudio también se evaluó el IMC, encontrando una asociación entre la infección por VPH-AR y el sobrepeso/obesidad (PRa 4,20; IC95% 1,00-15,51). Este factor se había reportado previamente asociado a desarrolló de CCU, ya que las mujeres con IMC ≥ 25 kg/m² tuvieron mayor posibilidad de desarrollar este cáncer (OR1,70; IC95% 1,10-2,63) comparadas con el grupo mujeres con IMC normal (18,5-23 kg/m²)²⁵.

Por último, este estudio encontró que las mujeres sedentarias tuvieron mayor prevalencia de infección por VPH-AR (RPa 2,51; IC95% 1,15-5,50) en relación a las que notificaron actividad física total de 150 minutos o más de actividad moderada o su equivalente en actividad vigorosa por semana, según la definición de la OMS. Al respecto, un estudio que midió la actividad física de tiempo libre en MET/horas/semana encontró que la actividad física alta (≥ 75 MET/horas/semana) fue factor protector para la aparición de CCU (ORa 0,61; IC95% 0,38-0,89) en comparación con la actividad

física baja (<38,5 MET/horas/semana), aunque no hubo asociación con actividad física media (38,5-71,9 MET/horas/semana) (ORa 0,95; IC95% 0,61-1,48)²⁵.

Entre las limitaciones encontradas en este estudio, la principal es el tamaño de la muestra, ya que por la baja prevalencia encontrada sólo se detectaron 22 infecciones, lo que dificultó establecer asociaciones entre la infección por VPH-AR y los diferentes factores de riesgo evaluados, como la edad y el uso de anticonceptivos. Otra limitación fue la falta de detección de DNA de VPH en las mujeres con puntaje menor de tres en la escala de riesgo para CCU basada en Siteman Cancer Center. Esto posiblemente ocasionó la homogenización de las variables que hacen parte de la escala en las mujeres diagnosticadas, limitando la evaluación de estos potenciales factores. Sin embargo, cabe anotar que esta tamización estuvo condicionada a la optimización de los recursos económicos del proyecto, lo cual se apoya en el hecho de la baja prevalencia de infección por VPH-AR encontrada, pese a que se evaluaron sólo las mujeres con riesgo moderado/alto de CCU.

En conclusión, se logró establecer asociaciones no antes descritas en nuestro país, ya que se observó que el sobrepeso/obesidad y el sedentarismo fueron factores independientemente asociados a una mayor prevalencia de infección por VPH-AR. Esta investigación aporta nueva información para la creación de estrategias complementarias que incluyan estos dos factores modificables que no están relacionados con el comportamiento sexual y que dependen exclusivamente de la mujer. Estas nuevas estrategias podrían impactar en la prevención o eliminación temprana de la infección por VPH-AR en las mujeres de nuestra región.

Adicionalmente se determinaron otros factores que podrían estar asociados con menor prevalencia de infección por VPH-AR como la dieta con alto consumo de frutas y verduras, así como factores que podrían estar relacionados con mayor prevalencia de infección por VPH-AR como el uso de ACI. Sin embargo, se requieren estudios con mayor tamaño de muestra para comprobar estas potenciales asociaciones en nuestra población.

Agradecimientos

A las participantes que permitieron el desarrollo de esta investigación, Colciencias por su aporte y financiación COL0012435, Universidad Industrial de Santander, ISABU, líderes comunitarios y centro de salud de la zona norte de Bucaramanga.

Consideraciones éticas

El presente estudio se encuentra anidado a un estudio marco que contó con la aprobación por parte del comité de ética del Hospital Local del Norte, para el cual se tomó consentimiento informado.

Conflicto de interés

No existe conflicto de interés.

Referencias

1. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324(1): 17-27. doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
2. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004; 68(2): 362-372. doi: 10.1128/MMBR.68.2.362-372.2004.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. International Agency for Research on Cancer. 2013; (11).
4. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*. 2011; 22(12): 2675-2686. doi: 10.1093/annonc/mdr015.
5. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141(4): 664-670. doi: 10.1002/ijc.30716.
6. Ribeiro AA, Costa MC, Alves RRF, Villa LL, Saddi VA, Carneiro MADS, et al. HPV infection and cervical neoplasia: Associated risk factors. *Infect Agent Cancer*. 2015;10(1). doi: 10.1186/s13027-015-0011-3.
7. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, McDuffie K, Shvetsov YB, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(6): 888-894. doi: 10.3201/eid1406.070616.2.
8. Vielot N, Hudgens MG, Mugo N, Chitwa M, Kimani J, Smith J. The role of chlamydia trachomatis in high-risk human papillomavirus persistence among female sex workers in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Dis*. 2015; 42(6): 305-311. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000287.
9. Hwang LY, Ma Y, Benningfield SM, Clayton L, Hanson EN, Jay J, et al. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix in healthy young women. *J Adolesc Heal*. 2009; 44(2): 103-110. doi: 10.1016/j.jadohealth.2008.10.006.
10. Stensen S, Kjaer SK, Jensen SM, Frederiksen K, Junge J, Iftner T, et al. Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: a population-based study. *Int J Cancer*. 2016; 138(2): 361-368. doi: 10.1002/ijc.29719.
11. Obiri YD, Adu SY, Djigma F, Hayfron B, Abdul L, Simpore J, Mayaud, P, et al. Self-collected vaginal sampling for the detection of genital human papillomavirus (HPV) using care HPV among Ghanaian women. *BMC women's health*. 2017; 17(1), 86. doi: 10.1186/s12905-017-0448-1.
12. Gupta SP, Bik EM, Cardenas JP, Nuñez H, Kraal L, Goddard AD, et al. Self-sampling for human papillomavirus testing: increased cervical cancer screening participation and incorporation in international screening programs. *Front Public Health*. 2018; 6: 77. doi: 10.3389/fpubh.2018.00077.
13. Ketelaars PJ, Bosgraaf RP, Siebers AG, Massuger LG, Van der Linden JC, Wauters CA, et al. High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: results of the VERA study. *Prev Med*. 2017; 101: 96-101. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.05.021.
14. Jentschke M, Chen K, Arbyn M, Hertel B, Noskowicz M, Soergel P, et al. Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2016; 82: 46-50. doi: 10.1016/j.jcv.2016.06.016.
15. Herraiz-Hernandez E, Alvarez-Perez M, Navarro-Bustos G, Esquivias J, Alonso S, Aneiros-Fernandez J, et al. HPV Direct Flow CHIP: A new human papillomavirus genotyping method based on direct PCR from crude-cell extracts. *J Virol Methods*. 2013; 193(1) :9-17. doi: 10.1016/j.jviromet.2013.04.018.
16. Eklund CF, Forslund O, Wallin KL, Dillner J. Global improvement in genotyping of human papillomavirus DNA: the 2011 HPV LabNet International Proficiency Study. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(2); 449-459. doi: 10.1128/JCM.02453-13.
17. 2008 Physical activity guidelines advisory committee. Physical activity guidelines advisory committee report. Washington DC: US. 2008; 67(2): 683.
18. Molano M, Posso H, Weiderpass E, Van den Brule AJC, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer*. 2002; 87(3): 324-333. doi: 10.1038/sj.bjc.6600442.
19. Giuliano AR, Papenfuss M, Schneider A, Nour M,

- Hatch K. Risk factors for high-risk type human papillomavirus infection among Mexican-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8(7): 615-620.
20. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: A population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2003; 158(5): 486-494.
 21. Bedoya AM, Gaviria AM, Baena A, Borrero M, Duarte DF, Combata AL, et al. Age-specific seroprevalence of human papillomavirus 16, 18, 31, and 58 in women of a rural town of Colombia. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22(2): 303-310. doi: 10.1097/IGC.0b013e31823c2469.
 22. Quinónez-Calvache EM, Ríos-Chaparro DI, Ramírez JD, Soto-De León SC, Camargo M, Río-Ospina L Del, et al. Chlamydia trachomatis Frequency in a Cohort of HPV-infected Colombian women. *PLoS One.* 2016; 11(1). doi: 10.1371/journal.pone.0147504.
 23. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006; 118(6): 1481-1495. doi: 10.1002/ijc.21493.
 24. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis.* 2002; 186(4): 462-469. doi: 10.1086/341782.
 25. Lee JK, So KA, Piyathilake CJ, Kim MK. Mild Obesity, Physical Activity, Calorie intake, and the risks of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *PLoS One.* 2013; 8(6). doi: 10.1371/journal.pone.0066555.

Estimaciones del consumo de drogas ilícitas derivadas del análisis de aguas residuales: una revisión crítica

Illicit drug consumption estimations derived from wastewater analysis: A critical review

Aldo Pacheco Ferreira¹

Forma de citar: Pacheco Ferreira A. Estimaciones del consumo de drogas ilícitas derivadas del análisis de aguas residuales: una revisión crítica. Rev Univ Ind Santander Salud. 2019; 51(1): 69-80. doi: 10.18273/revsal.v51n1-2019008 

Resumen

La medición cuantitativa de drogas ilícitas en aguas residuales puede proporcionar información objetiva sobre los patrones y tendencias del uso de psicotrópicos en la comunidad. Se analizó la presencia de psicoactivos en plantas de tratamiento para aguas residuales y en el medio ambiente por epidemiología de alcantarillado, mediante una revisión sistemática de 2008-2017 por medio de los descriptores controlados: “drogas ilícitas”, “plantas de tratamiento de aguas residuales” y “ambiente” hecha en las bases de datos Medline vía PubMed, SciELO, BVS vía LILACS y Google Académico. La búsqueda arrojó 439 estudios y fueron seleccionados 34 estudios para análisis. Los años de publicación variaron, siendo 2016 el de mayor de publicaciones (diez), seguido de 2014 y 2012 (cinco), 2017, 2013, 2010 (tres), 2011 (dos), 2015, 2009 y 2008 (uno cada uno). Los resultados mostraron la presencia de indicadores químicos de las drogas clásicas cocaína y cannabis. La investigación sobre la presencia de drogas ilícitas, particularmente como compuestos activos en el medio ambiente, es vital para mejorar el conocimiento de los tipos consumidos, su prevalencia; siendo capaz desplegar para analizar la exposición y el impacto de estos compuestos en el medio ambiente y la salud pública. Los resultados de esta revisión han resaltado que la epidemiología basada en aguas residuales es un enfoque útil y poderoso.

Palabras clave: Drogas ilícitas, ambiente, planta de tratamiento de aguas residuales, revisión

Abstract

Quantitative measurement of illicit drugs in wastewater can provide objective information on community drug use patterns and trends. The presence of illicit drugs in treatment plants for wastewater and in the environment was analyzed by sewage epidemiology. It is a systematic review from 2008-2017 by means of the controlled descriptors: “illicit drugs”, “wastewater treatment plants” and “environment” performed on Medline databases via PubMed, SciELO, BVS via LILACS and Google Scholar. The search yielded 439 studies. 34 studies were selected for analysis. The years of publication varied, with 2016 being the highest of publications (ten), followed by 2014 and 2012 (five),

1. Escuela Nacional de Salud Pública Sérgio Arouca/Fiocruz. Río de Janeiro, Brasil.

Correspondencia: Aldo Pacheco Ferreira. Dirección: Departamento de Derechos Humanos, Salud y Diversidad Cultural (DIHS/ENSP/FIOCRUZ). Avenida Brasil, 4036, sala 905. Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ, Cep: 21.041-361. Teléfono: +55 21 3882-9222. Correo electrónico: aldopachecoferreira@gmail.com.

2017, 2013, 2010 (three), 2011 (two), 2015, 2009 and 2008 (one each). The results showed the presence of chemical indicators of the classic drugs cocaine and cannabis. Research on the presence of illicit drugs, particularly as active compounds in the environment, are vital to improve knowledge of the types consumed, its occurrence; being able to unfold to analyze the exposure and the impact of these compounds in the environment and public health. The results of this revision have highlighted that wastewater-based epidemiology is a useful and powerful approach.

Keywords: Illicit drugs, environment, wastewater treatment plants, review

Introducción

El uso de drogas ilícitas existe en diferentes partes del mundo, determinando en cada cultura múltiples funciones y patrones de consumo^{1,2}. Sin embargo, a pesar del carácter permanente de esta práctica humana, a partir del siglo XX se vivió un escenario en el que el abuso de psicotrópicos se configuró como un problema social exigiendo medidas específicas de diferentes sectores sociales y gubernamentales^{3,4}.

Debido al impacto social que genera el abuso de psicoactivos es importante analizar efectos y prácticas políticas derivadas, a partir de la articulación y mediación de factores de orden individual, sociocultural y político-económico⁵. Por lo tanto, en virtud de las consecuencias del uso en la vida de las personas y comunidades, así como de los prejuicios y estigmas vigentes, se acompaña la inserción de esta temática en la agenda de las políticas públicas, teniendo en cuenta el papel destacado del sector salud^{6,7}.

El cannabis y la cocaína son las drogas ilícitas de mayor consumo^{8,9}. La cocaína (COC) es una sustancia alcaloide obtenida de las hojas del arbusto *Erythroxylon coca*, cuyos metabolitos principales son: la benzoilecgonina (BE) y la ecgoninametilester (EME). La planta es originaria de los países de la región andina de América. Su nombre proviene de una de las culturas más desarrolladas del Alto Perú, la aimará, en donde se le llamaba KkoKa, que significa arbusto¹⁰.

La marihuana es el nombre dado a las hojas y flores secas de la planta *Cannabis sativa*, preparada como una mezcla para fumar; en otro estado, hachís es la resina extraída. La planta se utiliza desde hace siglos para fines recreacionales y medicinales. Contiene en promedio 400 sustancias químicas y al menos 60 alcaloides conocidos como cannabinoides. Entre ellos, el tetrahidrocannabinol (THC) es el más activo y principal responsable de los efectos producidos¹¹.

Los psicoactivos se convirtieron en objeto de investigación socio-antropológica tardíamente¹². En la primera mitad del siglo XX, lo que fue

producido de forma disciplinaria, como investigación sociológica académicamente establecida, tuvo un carácter eminentemente accesorio, como forma de complementación de los esfuerzos médicos y sanitarios en entender y resolver los problemas relacionados al consumo de drogas: dependencia, crimen y disgregación social¹³.

Con la universalización y generalización de los psicotrópicos, la comprensión del consumo asumió dos perspectivas científicas: una cualitativa, en la cual el consumo es visto como la pérdida de la exclusividad de su uso por parte de ciertos grupos y clases sociales, otra cuantitativa, que se presenta en mayor prevalencia, o sea, de utilización cotidiana y con tendencia a la aceptación social^{14,15}.

Esta dinámica de consumo caracterizada por la normalización o el alojamiento de las drogas, se refiere a la banalización de su presencia y la disminución de la percepción del peligro, resultando por así decir, en una facilitación del uso/abuso y de los riesgos a la salud. Esta lógica favoreció la expansión de las drogas, principalmente las ilegales, a mediados de la década de 1990⁸.

En consecuencia, este fenómeno debe ser visto como un proceso social macroestructural, configurándose en una cuestión de salud pública y de seguridad nacional, suscitando la debida atención a su complejidad. Diversos factores se encuentran asociados a este fenómeno, y se cree, que la dificultad en los análisis se debe a la calidad y disponibilidad de la información que tal vez favorece la desinformación o la contrainformación, produciendo saturación funcional y ocultación de sus problemas reales¹⁶.

Las consecuencias del consumo frecuente de drogas son determinantes para la morbimortalidad, pero no siempre bien dimensionados por la población. Hay actitudes ambivalentes y estigmatizantes entre su uso y usuario, presentes en las diversas culturas, variando en intensidad de acuerdo a múltiples factores: tipo de droga, sexo, edad, clase social y tiempo de uso. En el caso de las drogas ilícitas se suma, el carácter ilegal del uso y la implicación del tráfico¹².

Las drogas ilícitas y sus metabolitos son contaminantes emergentes cuyo impacto para los ecosistemas es escasamente conocido¹⁷⁻¹⁹. Entran a la red de aguas residuales como drogas inalteradas y/o sus metabolitos activos por excreción humana, saliva, y sudor²⁰. Sin embargo, ha habido un creciente interés en el estudio de estas sustancias debido a su elevado consumo y continua descarga en compartimentos medioambientales, tras su insuficiente eliminación en las plantas de tratamiento para aguas residuales (PTAR), en donde son removidos y/o biodegradados parcialmente, quedando concentraciones traza en sus efluentes, contaminando así las aguas superficiales y suelos²¹.

La epidemiología basada en análisis de aguas residuales o también llamada epidemiología de alcantarilla constituye una herramienta importante para la estimación del consumo local a través de la investigación de los flujos de masa de drogas de abuso inalteradas o de sus metabolitos²². Consecuentemente, la naturaleza y cantidad de estos contaminantes están frecuentemente relacionados con las características, estado de salud y hábitos de las poblaciones que vierten a estas PTARs. Por todo ello, el estudio de estos contaminantes tiene una doble vertiente: epidemiológicamente se pueden evaluar la magnitud, naturaleza y patrones de consumo a través del abanico de compuestos detectados en las PTARs y ambientalmente se puede seguir el rastro y gestionar el peligro que estas sustancias representan para los ecosistemas.

Así, consiste en varios pasos consecutivos que permiten a los investigadores identificar y cuantificar la cantidad de drogas ilícitas correspondientes, que habría sido consumido por la población atendida por la PTAR.

Sin embargo, los hallazgos de dicho análisis están sujetos a incertidumbres, principalmente asociados con el muestreo, el análisis de biomarcadores y la estabilidad, el cálculo retroactivo del consumo de drogas y la estimación del tamaño de la población²³. Según EMCDDA²⁴ esfuerzos para minimizar los posibles errores y estandarizar todos los procedimientos han tenido éxito. La adopción de un procedimiento estandarizado también mejorará la credibilidad y la escalabilidad de los estudios al garantizar que los datos de diferentes fuentes sean más confiables y comparables.

Trabajos recientes han buscado establecer un nuevo enfoque para estimar de forma rápida y segura el consumo de drogas de abuso. En este contexto, el presente trabajo presenta una revisión sistemática

en el tema, con el aporte de un método actual y de extrema relevancia, posibilitando identificar trabajos de investigación y resultados de estudios empíricos que buscaron evaluar la presencia de drogas ilícitas en el alcantarillado. La detección del consumo de drogas de abuso tiene interés en variadas situaciones, con destaque para las de carácter clínico o forense, ya que constituye un serio problema de salud pública.

Metodología

Se trata de una revisión sistemática que difiere de la revisión tradicional, buscando superar posibles sesgos en todas las etapas, siguiendo un método riguroso de búsqueda y selección de investigación; evaluación de la relevancia y validez de las encontradas; colecta, síntesis e interpretación de sus datos²⁵.

Se adoptó un conjunto de criterios que determinan la científicidad de una revisión sistemática de la literatura, iniciando por la construcción de un protocolo, para garantizar el rigor del proceso de investigación. Para ello, el protocolo disponía de los siguientes componentes: pregunta de revisión, criterios de inclusión y exclusión, estrategias para la búsqueda del universo de investigaciones, orientación para la selección del material, análisis y síntesis de los datos.

La pregunta elaborada para la revisión actual fue: ¿Cuál es la situación real sobre la detección drogas ilícitas y metabolitos en PTARs, en el contexto de la epidemiología de alcantarillado?

Se realizó una búsqueda estratégica de enero de 2008 a Diciembre de 2017. La búsqueda se efectuó en las bases de datos científicas: Medline - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online vía PubMed, SciELO - Scientific Electronic Library Online, BVS - Biblioteca Virtual de Salud vía LILACS y Google Académico, empleando los descriptores controlados: “drogas ilícitas”, “plantas de tratamiento de aguas residuales” y “ambiente”. Además, se utilizó el operador AND.

Los criterios de inclusión fueron: artículos publicados entre 2008 y 2017 que utilizaran la epidemiología de alcantarillado para detectar drogas ilícitas en PTARs y en el medio ambiente, escritos en castellano, inglés o portugués; mientras que los de exclusión fueron: estudios experimentales, estudios que no investigaron drogas ilícitas, estudios farmacológicos y los estudios que abordaron drogas diferentes a la cocaína y la marihuana.

Para la definición de los artículos seleccionados, fue realizada la lectura de los resúmenes y de los artículos completos por dos investigadores. Se aplicaron las instrucciones provistas por Moher, et al.²⁶ en *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. Una vez identificada la literatura elegible, se exportó a Mendeley, un gerente de referencia, para organizar títulos por autor y año de publicación, excluyendo duplicados. Los estudios elegibles se leyeron en texto completo y los datos relevantes fueron extraídos. Las listas de referencias también fueron evaluadas. Finalmente, los datos cuantitativos y cualitativos fueron segregados en categorías para análisis.

Es importante resaltar que el instrumento propuesto es fundamental para la construcción de la revisión, en base a los datos recolectados, fue posible realizar la caracterización de las publicaciones incluidas en el estudio, así como la interpretación y el análisis de los hallazgos y la síntesis del conocimiento producido, siendo expuesta en tablas, de acuerdo con los enfoques temáticos establecidos.

Resultados

Categorización de las producciones localizadas

Para esta revisión sistemática, la búsqueda de literatura electrónica y gris arrojó un total de 439 documentos. Fueron excluidos 308 estudios por no relacionarse con los objetivos de la investigación. 97 estudios fueron excluidos por duplicidad en las bases de datos. 34 estudios cumplieron con los criterios de inclusión, se revisaron las listas de referencias seleccionadas sin incluir más estudios. La síntesis del resultado de la búsqueda realizada se encuentra sistematizada en el diagrama de flujo (**Figura 1**).

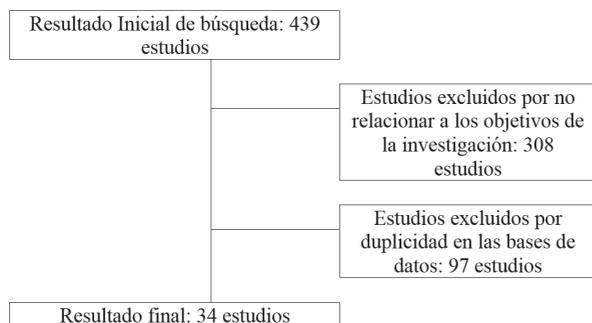


Figura 1. Flujograma del proceso de búsqueda y selección de los estudios de investigación.

Descripción y análisis de los artículos

Los años de publicación variaron de 2008 a 2017, siendo 2016 el de mayor de publicaciones (diez), seguido de 2014 y 2012 (cinco), 2017, 2013, 2010 (tres), 2011 (dos), 2015, 2009 y 2008 (uno cada uno). Fueron extraídos de los textos analizados los siguientes datos: autor, lugar, método/objetivo y conclusiones (**Tabla 1**).

Con los informes del consumo de COC de los artículos fue posible calcular que tanto la COC como su principal metabolito urinario, la BE, el consumo promedio en torno a 230 (mg/día)/(1000 personas). Esto equivale a, aproximadamente dos dosis diarias entre 1000 personas, suponiendo que la dosis de referencia de COC es de 100 mg⁵², para el metabolito del cannabis varía entre 108 - 133 (mg/día)/(1000 personas)^{34-36,38-40,41,44,45,48,56-58}.

Las concentraciones de BE, COC y THC medidas en los afluentes de la PTAR se basan en los resultados antes mencionados, una estimación del consumo de cocaína se llevó a cabo teniendo en cuenta el enfoque sugerido por Zuccato, et al.¹⁸. La idea básica considera que la concentración de BE en agua (ng L⁻¹) de muestras de aguas residuales debe multiplicarse por 2,33 para correlacionarse directamente con la base libre cocaína consumida. Este enfoque tiene en cuenta la relación de masa molar COC/BE de base libre (1.048) y la fracción molar promedio (45%) de una dosis de cocaína que se excreta como BE, según diferentes estudios.

Se percibe a través de los estudios seleccionados que el uso de drogas es influenciado por una serie de factores, incluyendo características sociodemográficas: edad, sexo, educación, región, y tipos de drogas utilizadas^{1,6,7,16}. La mayoría de los estudios, se refieren a las poblaciones estudiantiles y revelan un aumento significativo del uso de las drogas, debido a la vulnerabilidad de estos usuarios, la gran demanda como el hecho de que la mayoría son hombres, con edades entre 20 y 30 años, solteros y desempleados, pero se percibe un aumento relativo del uso de drogas también en el sexo femenino.

Fuentes y distribución en el medio ambiente

La presencia de drogas ilícitas y sus metabolitos en el ambiente ha sido confirmada desde final del siglo XX, cuando Viana, et al.⁶⁰ verificaron la existencia de cocaína en niveles mensurables en el aire. Sin embargo, sólo a principios de este siglo, estudios sobre la ocurrencia de estas drogas en el ambiente, principalmente en aguas naturales y residuales urbanas, se tornaron frecuentes.

Tabla 1. Distribución de los artículos componentes del corpus de análisis, 2008-2017.

Autor	Lugar	Método/objetivo	Conclusiones
Sodré, et al. ²⁷	Brasil, Brasil	Estimar el consumo de drogas en la comunidad durante dos fines de semana de la Copa Mundial de Fútbol 2014 a través de análisis de aguas residuales.	Cinco de las 16 sustancias investigadas se detectaron en las ocho muestras. La benzoilecgonina, el principal metabolito de la cocaína, fue la sustancia más abundante (1.9 ± 0.3 a $4.2 \pm 0.2 \mu\text{g L}^{-1}$).
Thiebault, et al. ²⁸	Región Centre-Val de Loire; Francia	Se investigaron cargas de 25 contaminantes humanos excretados durante 85 días consecutivos.	Entre las drogas ilícitas, el mayor consumo se encontró para el cannabis con un consumo medio de 51 mg.día ⁻¹ .habitante ⁻¹ , mientras que el consumo medio de cocaína (basado en cargas de benzoilecgonina) y éxtasis fue de 32 y 6 mg.día ⁻¹ .10 ³ .habitante ⁻¹ , respectivamente.
Zuccato, et al. ²⁹	Italia	Se realizó un análisis de aguas residuales para medir el consumo de drogas ilícitas en ocho escuelas secundarias (estudiantes de 15-19 años).	El análisis de aguas residuales sugirió que los estudiantes usaron cantidades de cannabis comparables a la población general, con un uso bajo y esporádico de cocaína y opiáceos, pero excluyeron el uso de cantidades significativas de anfetamina, metanfetamina, éxtasis, ketamina y metedrona.
Banta-Green, et al. ³⁰	Región noroeste de los EE. UU.	Análisis de las muestras de aguas residuales puede utilizarse para evaluar el consumo de drogas en la población.	Los resultados del muestreo de aguas residuales que están por debajo de los límites de detección o cuantificación contienen información importante y se pueden incorporar para crear una estimación más completa y válida de la excreción de drogas.
Baz-Lomba, et al. ³¹	Oslo, Zurich, Bristol, Utrecht, Bruselas, Milán, Copenhague, Castellón.	Se recogieron muestras de aguas residuales de 8 ciudades europeas diferentes durante un período de una semana, lo que representa una población de aproximadamente 5 millones de personas.	Este trabajo confirma el futuro promotor de la epidemiología basada en aguas residuales como un enfoque complementario para obtener una imagen más precisa de la situación del uso de sustancias en diferentes comunidades.
Been, et al. ³²	19 ciudades en Alemania y Suiza	Se recolectaron muestras de aguas residuales en 19 ciudades de Alemania y Suiza durante una semana, cubriendo una población de aproximadamente 8.1 millones de personas.	En Alemania, se podía hacer una distinción importante entre Berlín, Dortmund y Munich, donde la cocaína y particularmente las anfetaminas eran más prevalentes, y Dresde, donde el consumo de metanfetamina era claramente predominante. El consumo de cocaína fue relativamente homogéneo en las áreas urbanas más grandes de Suiza, aunque los datos de prevalencia y delitos sugirieron una imagen más heterogénea.
Bijlsma, et al. ³³	Bogotá y Medellín; Colombia	En este trabajo presentamos el primer estudio integral sobre el uso de varias drogas ilícitas consumidas con frecuencia en América Latina por epidemiología basada en aguas residuales, específicamente en Colombia.	La cocaína y su metabolito benzoylecgonine mostraron los valores de concentración más altos en ambas ciudades. Particularmente, benzoylecgonine excedió 1000 ng / L (1 ppb) en todas las muestras de Bogotá y 4000 ng / L (4 ppb) en todas las muestras de Medellín.
Bodik, et al. ³⁴	Eslovaquia	Se analizaron las drogas ilícitas y sus metabolitos y productos farmacéuticos en aguas residuales de 15 plantas de tratamiento de aguas residuales.	Los resultados confirman las estadísticas policiales sobre producción y uso de drogas ilícitas en Eslovaquia. Las mayores cargas específicas de cocaína se encontraron en Bratislava (112 mg / día / 1000 habitantes), seguidas por Petržalka (74 mg / día / 1000 habitantes).
Castiglioni, et al. ³⁵	Milán; Italia	El consumo de cocaína, heroína, tetrahidrocannabinol (THC), anfetamina, metanfetamina y éxtasis se estimó mediante el análisis de residuos de excreción de drogas seleccionadas en muestras compuestas de 24 horas de aguas residuales urbanas no tratadas.	Se observaron diferencias significativas en el consumo de drogas ilícitas (expresadas en mg / día / 1000 habitantes) entre los distritos.
Gatidou, et al. ³⁶	Isla griega de Lesbos; Grecia	Utilizando el enfoque epidemiológico basado en aguas residuales, se estimó el consumo de 22 drogas de abuso y sus metabolitos.	Cinco analitos principales, cocaína (COC), benzoilecgonina (BE), 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA), 11-nor-9-carboxi-delta-9-tetrahidrocannabinol (THC-COOH) y sulfato de etilo (EIS) se detectaron en concentraciones por encima de su límite de cuantificación.
Kluczyńska, et al. ³⁷	Polonia	Medir los residuos de drogas ilícitas en muestras de aguas residuales sin procesar, recogidas en nueve ciudades polacas con el fin de determinar las tendencias en el uso de drogas ilícitas en estas poblaciones urbanas.	La anfetamina se encontró en las mayores cantidades en todas las muestras y, en consecuencia, fue la droga de abuso más prevalente. Se encontraron mayores cargas de residuos de drogas ilícitas durante los fines de semana, especialmente para la 3,4-metilendioxi-metanfetamina y la benzoilecgonina, principal metabolito de la cocaína.
Krizman, et al. ³⁸	ciudades investigadas (Bjelovar, Vinkovci, Varazhin, Karlovac, Zadar y Zagreb); Croacia	Se realizó un estudio exhaustivo de los patrones de consumo espacial y temporal de (heroína, cocaína, anfetamina, MDMA, metanfetamina, cannabis) y opiáceos terapéuticos (codeína, metadona).	El aumento del consumo de drogas ilegales se asoció generalmente con los centros urbanos más grandes (Zagreb y Zadar), aunque también se determinó una tasa de consumo de cocaína, MDMA y metadona comparativamente alta en algunas ciudades más pequeñas.
Tscharke, et al. ³⁹	Adelaid; Australia	Adelaid, con una población de 1,2 millones de habitantes fue evaluada por 4 estimulantes: cocaína, metanfetamina, MDMA y anfetamina; 6 opiáceos: codeína, morfina, heroína, fentanilo, oxycodona y metadona; 11 nuevas sustancias psicoactivas y cannabis.	Los opiáceos y el cannabis se usaron a un nivel constante a lo largo de la semana, mientras que el uso de estimulantes y algunos NPS aumentaron durante el fin de semana.
Kim, et al. ⁴⁰	Corea del Sur	El consumo de drogas ilícitas en cinco ciudades se calculó mediante el análisis de 17 residuos en muestras de aguas residuales no tratadas recolectadas durante el período de Navidad y Año Nuevo de 2012-13.	Solo se detectaron metanfetaminas, anfetaminas y codeína en concentraciones de decenas de nanogramos por litro o incluso concentraciones más bajas en más del 90% de las muestras. Otros residuos de drogas ilícitas no se encontraron en este estudio.
Damien, et al. ⁴¹	Martimica; Caribe	El presente estudio investigó el consumo en el Caribe mediante una campaña de muestreo diaria de 5 a 7 días de muestras de aguas residuales compuestas de las cuatro plantas de tratamiento de aguas residuales de la capital de Martinica.	Se detectó especialmente cocaína. El consumo local de cocaína es de diez a treinta veces más alto que los estándares de la OCDE, debido a la prevalencia de crack.
Frias-Chicharro ⁴²	Talavera de la Reina; España	Los objetivos fueron determinar drogas de abuso (DAs) y sus metabolitos en el influente y efluente de la Estación Depuradora de Aguas Residuales (EDAR) de Talavera de la Reina y en el río Tajo.	Se detectaron 10 sustancias. La presencia de Benzoilecgonina (BE) (metabolito de la cocaína), efedrina, y metadona junto su metabolito EDDP fue hallada en todas las muestras. Las mayores concentraciones fueron de BE (239 ng/L), y de THC-COOH (35 ng/L), ambas en influente.
Khan, et al. ⁴³	Beijing, Guangzhou, Shenzhen, Shanghai; China	A través del análisis, se monitoreó el consumo de anfetaminas, cannabis, cocaína, éxtasis, heroína, metedrona, metadona, metanfetamina, metilendioxi-pirrolona y ketamina entre los habitantes urbanos chinos.	El abuso de metanfetamina y ketamina fue particularmente notable en China, mientras que el consumo de cocaína y éxtasis, las drogas más populares en Europa, fue muy bajo entre los habitantes chinos de la muestra. Además, el uso de la mayoría de las drogas demostró una tendencia geográfica, ya que su uso era mucho mayor en las ciudades del sur de Shenzhen y Guangzhou que en Beijing y Shanghai.

Tabla 1. Continuación.

Autor	Lugar	Método/objetivo	Conclusiones
Mackulák, et al. ⁴⁴	Eslovaquia	El objetivo de este estudio fue analizar las drogas ilícitas y sus metabolitos en aguas residuales de ocho plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) seleccionadas en Eslovaquia.	Este estudio demuestra que Eslovaquia tiene una de las tasas más altas de consumo de metanfetamina en Europa. Dentro de Eslovaquia, el nivel más elevado de consumo de metanfetamina se encontró en Petržalka, donde la carga específica media de este fármaco en las aguas residuales era de 169 mg/día/1000 habitantes, las siguientes cargas más altas se detectaron en Piešťany (128 mg/día/1000 habitantes) y Bratislava (124 mg/día/1000 habitantes). El consumo de anfetaminas, éxtasis y cannabís en nuestro estudio fue comparable al encontrado en otras ciudades europeas, mientras que el consumo de cocaína fue menor.
Yargeau, et al. ⁴⁵	Canadá	El objetivo de este estudio fue evaluar el uso comunitario de drogas ilícitas en dos ciudades con grandes diferencias en el tamaño de la población y la demografía.	Las estimaciones del consumo comunitario del análisis de aguas residuales indicaron que la droga más utilizada fue la cocaína a un nivel medio de consumo en la ciudad más grande de aproximadamente 38 dosis por día por cada 1000 personas.
Lai, et al. ⁴⁶	Australia	Examinar los cambios en el consumo de drogas ilícitas entre la temporada alta de vacaciones en Australia y un período de control dos meses después en una zona urbana costera, una zona semi rural y una isla predominantemente poblada por vacacionistas durante las vacaciones.	Durante las vacaciones, el consumo de cannabís en el área semi rural disminuyó al igual que la metanfetamina, mientras que el consumo de cocaína (+1.50) y éxtasis (+1.58) aumentó. En el área urbana, el consumo de todas las drogas aumentó durante las vacaciones (cannabís +1.58, cocaína +1.67, éxtasis +0.85 y metanfetamina +0.33). En el área de vacaciones, el consumo de metanfetamina (-0.67), éxtasis (-0.68) y cocaína (+1.14) aumentó, pero el consumo de cannabís (-0.46) disminuyó durante los períodos de vacaciones.
Lai, et al. ⁴⁷	Australia	Fue determinado el uso diario de drogas ilícitas convencionales [cannabís, cocaína, metanfetamina y 3,4-metildioximetanfetamina (MDMA)].	Se detectaron drogas ilícitas convencionales en todas las muestras, mientras que los psicoestimulantes ilícitos emergentes se encontraron solo en días específicos. El consumo per cápita estimado de MDMA, cocaína y cannabís fue similar entre los dos años del festival.
Nélan, et al. ⁴⁸	Francia	Se desarrolló un método analítico para evaluar las concentraciones de 17 drogas y metabolitos ilícitos en aguas residuales (metanfetamina, MDMA, MDEA, MDA) y metabolito de cannabís THC-COOH.	Se trazaron mapas de consumo de cocaína, MDMA, opiáceos, cannabís y compuestos similares a las anfetaminas.
Baker, et al. ⁴⁹	República Checa	En total, se seleccionaron 60 analitos en el programa de monitoreo, que incluyen estimulantes, derivados de opioides y morfina, benzodiazepinas, antidepresivos, anestésicos disociativos, precursores de drogas y sus metabolitos.	Proporciones significativas de algunos compuestos estaban presentes en los sólidos
Bijlsma, et al. ⁵⁰	Países Bajos	Se investigó un total de 24 drogas ilícitas en aguas residuales afluentes y efluentes.	Se encontraron doce compuestos en al menos un afluente o afluyente, y se observaron concentraciones más altas en influentes recolectados en áreas más urbanizadas
González-Marinho, et al. ⁵¹	España	Determinación cuantitativa de 24 drogas y metabolitos ilícitos en muestras de aguas residuales urbanas.	El análisis de muestras de aguas residuales sin procesar confirmó la ubicuidad de la cocaína (COC), la benzilecgonina (BE) y el 11-nor-9-carboxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THCCOOH) en esta matriz.
Maldaner, et al. ⁵²	Brasil, Brasil	Verificar la ocurrencia de residuos de drogas ilícitas en muestras recogidas en seis estaciones de desagüe diferentes instaladas en el Distrito Federal (DF) de Brasil.	Proporciones significativas de algunos compuestos estaban presentes en los sólidos de las PTARs estudiadas en el Distrito Federal (DF) de Brasil.
Thomas, et al. ⁵³	19 ciudades europeas	Se recogieron muestras de aguas residuales compuestas de 24 horas en 19 ciudades europeas durante una sola semana en marzo de 2011 y se analizaron los biomarcadores urinarios de cocaína, anfetamina, éxtasis, metanfetamina y cannabís	El consumo de cocaína fue mayor en Europa occidental y central y menor en Europa septentrional y oriental. El uso diario extrapolado de cocaína en Europa durante el período de estudio fue equivalente a 356 kg/día.
Irvine, et al. ⁵⁴	Australia	La información precisa sobre el uso de drogas en las comunidades es esencial para abordar de manera eficiente los daños a la salud, sociales y económicos asociados con el uso de drogas ilícitas.	Para COC, AMP y MDMA se observó un uso significativamente mayor durante el fin de semana, mientras que para HER y MTD no se pudieron encontrar variaciones diarias significativas.
van Nuijs, et al. ⁵⁵	Bruselas, Bélgica	El enfoque de epidemiología de aguas residuales se aplicó a una campaña de muestreo de un año en la mayor planta de tratamiento de aguas residuales de Bélgica.	La anfetamina rara vez se detectó. La cocaína y BZE se cuantificaron en niveles de 5 a 282 ng L ⁻¹ y de 15 a 849 ng L ⁻¹ , respectivamente. Las concentraciones de MDMA y buprenorfina permanecieron por debajo de 20 ng L ⁻¹ .
Karolak, et al. ⁵⁶	París, Francia	El consumo de drogas ilícitas es en realidad una preocupación importante de salud pública que debe ser bien definida para ser manejada.	Todas las drogas ilícitas, con la excepción de MDA y ocasionalmente se detectaron metanfetaminas y anfetaminas a concentraciones > LOQ en muestras compuestas de aguas residuales no tratadas de las tres PTARs.
Metcalfe, et al. ⁵⁷	Tres ciudades: Canadá	Se obtuvieron muestras de drogas ilícitas de aguas residuales tratadas y no tratadas de las PTARs para tres municipalidades ubicadas en el este de Canadá.	Se encontró que la marihuana (1000 kg/año), la heroína (75 kg/año) y la cocaína (47 kg/año) eran las drogas ilícitas consumidas con mayor frecuencia, mientras que el consumo de drogas de tipo anfetamínico era mucho menor (1-3 kg/año).
Terzić, et al. ⁵⁸	Zagreb, Croacia	La estimación del uso indebido de drogas para cinco drogas ilícitas diferentes, incluida la heroína, la cocaína, la marihuana, la anfetamina y el éxtasis, se hizo sobre la base de sus tasas de excreción representativas, que se determinaron en un período de 8 meses.	Las estimaciones del consumo de drogas indicaron que la cocaína es la droga más consumida, seguida del cannabís, la anfetamina, la heroína, el éxtasis y la metanfetamina, lo que difiere ligeramente de las estimaciones oficiales nacionales (cannabís, cocaína, éxtasis, anfetamina y heroína).
Postigo, et al. ⁵⁹	Cuenca del río Ebro; España	Drogas de abuso y sus metabolitos en la cuenca del río Ebro: ocurrencia en aguas residuales y aguas superficiales, eficiencia de remoción de plantas de tratamiento de aguas residuales y estimación colectiva de uso de drogas.	Se obtuvieron perfiles reproducibles y característicos del uso de drogas ilícitas en las tres ciudades, por lo que por primera vez se descubrieron cambios en el consumo local (por ejemplo, el consumo de cocaína aumentó significativamente los fines de semana en Milán). Los perfiles de consumo local de drogas basados en mediciones de aguas residuales están en línea con las estimaciones nacionales de prevalencia anual.
Zuccato, et al. ¹⁸	Milán (Italia), Lugano (Suiza) y Londres (Reino Unido)	Se probó un enfoque de epidemiología de aguas residuales, utilizando niveles de residuos de medicamentos excretados en aguas residuales, para monitorear el uso colectivo de las principales drogas de abuso en tiempo casi real.	

Las descargas de aguas residuales municipales insuficientemente tratadas son la ruta principal para la contaminación de aguas superficiales. La contaminación por drogas de abuso en concentraciones muy bajas parece ser amplia en compartimentos ambientales cerca de áreas pobladas, y ha sido demostrada por diversos estudios de campo nacionales e internacionales^{61,62}. Aunque las concentraciones informadas son insignificantes para los seres humanos, la situación podría generar riesgos potenciales para la biota acuática que amenaza la estabilidad y diversidad de los servicios del ecosistema⁶³.

Numerosas actividades contribuyen al aporte de sustancias químicas en el ambiente. Sin embargo, el descarte de desagüe bruto y de efluentes de PTARs son consideradas fuentes mayoritarias de aporte de numerosos contaminantes emergentes para sistemas acuáticos, incluyendo las drogas de abuso. La **Figura 2** muestra las principales vías de transporte de drogas de abuso, así como de sus metabolitos, para el ambiente.

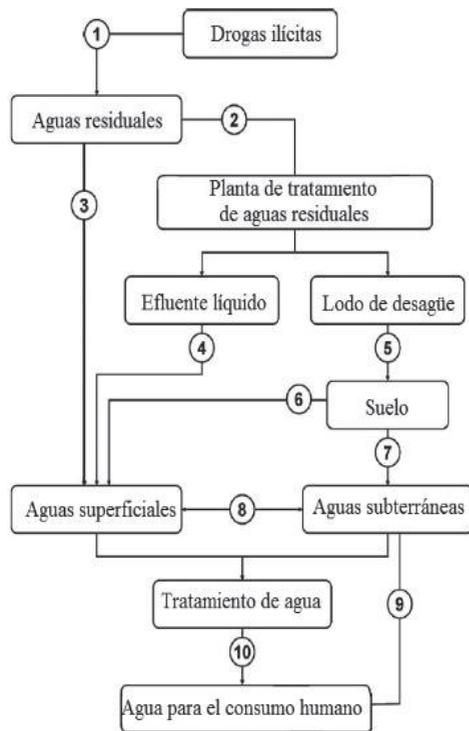


Figura 2. Origen y destino de drogas ilícitas en el ambiente

La ruta 1 representa el enriquecimiento del desagüe bruto con drogas ilícitas a partir de la excreción fecal y/o urinaria de usuarios, además de la contribución del descarte intencional y/o accidental de drogas en sistemas de captación de alcantarillas. Los servicios de alcantarillado sanitario están representados por las

rutas 2 y 3, siendo que la primera corresponde a la canalización del alcantarillado hasta las PTARs y la segunda, al servicio de expulsión del alcantarillado bruto de la población. El descarte clandestino del desagüe también se contempla en la ruta 3.

Así como en ambientes acuáticos naturales, en las PTARs es posible prever o estimar la fugacidad de una sustancia química, es decir, su permanencia en el efluente líquido o en el lodo generado durante el tiempo tratamiento. Obviamente, durante el proceso de tratamiento, muchas sustancias pueden ser total o parcialmente degradadas o biotransformadas.

Sin embargo, la identificación de algunas propiedades físico-químicas, puede subsidiar acciones o dirigir estudios orientados al diagnóstico de áreas o ambientes acuáticos impactados por la ocurrencia de drogas de abuso. Este conocimiento es notablemente importante ya que el efluente es generalmente descartado en sistemas de aguas superficiales, como señala la ruta 4, mientras que el material sólido puede ser utilizado para la fertilización y/o acondicionamiento de suelos cultivables (ruta 5). Así, la contaminación de aguas naturales por medio del flujo superficial (ruta 6) o de la lixiviación (ruta 7) también puede ocurrir si las drogas de abuso en el lodo de desagüe aplicado al suelo.

La ruta 8 representa la interfaz existente entre los sistemas acuáticos superficiales y subterráneos. El agua subterránea puede ser bombeada y utilizada para fines de consumo (ruta 9) o sometida a tratamiento. Finalmente, la ruta 10 representa la distribución de agua para consumo humano a través de redes municipales de suministro.

El objetivo de la epidemiología de alcantarillado es realizar una estimación de los niveles de consumo de drogas a partir de los análisis de las aguas residuales. Es una metodología relativamente nueva, que ha mostrado resultados prometedores^{17-19,24}, donde los investigadores tratan en primer lugar de identificar y cuantificar residuos de drogas y, a continuación, hacen un cálculo retrospectivo para determinar la cantidad de drogas ilegales consumidas por la población atendida por las PTARs²². Este proceso consta de varias fases. Inicialmente, se obtienen muestras compuestas de aguas residuales no tratadas de las alcantarillas de una zona geográfica definida. Seguidamente se analizan las muestras para determinar las concentraciones de los residuos de la droga objetivo. A continuación, se estima el consumo de droga mediante un cálculo retrospectivo que consiste en multiplicar la concentración de residuos

de cada droga objetivo (ng/L) por el correspondiente caudal de aguas residuales (L/día). Como parte de la ecuación, se aplica un factor de corrección para cada droga. El último paso consiste en dividir el resultado por la población atendida por la planta de tratamiento de aguas residuales, para obtener la cantidad de sustancia consumida al día por 1.000 habitantes.

Discusión

En relación a la detección de drogas ilícitas y metabolitos en PTARs en el contexto de la epidemiología de alcantarillado, la investigación evidenció un uso diseminado de psicotrópicos. Además de los problemas notorios referentes al consumo abusivo, nuevas evidencias han revelado una faceta ambiental frente a la presencia de estas sustancias en el día a día de grandes ciudades. Las drogas ilícitas de diferentes clases, así como sus productos de metabolización y/o biotransformación, se han encontrado recientemente en muestras de diferentes compartimentos ambientales. La presencia de estas sustancias en aguas naturales implica en condiciones inadecuadas de gestión de residuos urbanos, una vez que el desagüe bruto surge como vector mayoritario de contaminación de aguas, así como ocurre para otros contaminantes emergentes.

Aún se sabe poco sobre la ecotoxicidad de estos contaminantes y menos aún sobre un posible cuadro de exposición crónica de organismos en desarrollo, incluidos los seres humanos, frente al agua que contiene trazas de drogas ilícitas y metabolitos. Por otro lado, la ocurrencia de estas sustancias en el alcantarillado bruto ha servido como herramienta para estimar el consumo de una población, visto que, generalmente, la obtención de información confiable sobre tráfico y el consumo de drogas son subjetivo y limitado por la propia naturaleza ilícita de la actividad. Este nuevo enfoque forense, denominado epidemiología del alcantarillado, avanza a pasos agigantados para consolidarse como una poderosa herramienta para obtener información en tiempo real sobre el consumo y la producción de drogas, sumándose a los métodos tradicionales de recolección de datos. Las posibilidades de aplicación de una nueva herramienta son innumerables y sólo la contribución de la toxicología, junto con disciplinas relacionadas, permitirá que la epidemiología del alcantarillado tenga todo su potencial explotado.

Es importante comprender mejor el alcance del uso de drogas ilícitas para los políticos que buscan obstaculizar las actividades delictivas y sus ingresos.

Esto es particularmente importante con respecto a las discusiones sobre la legalización de uso y la regulación de los mercados⁶⁴.

Los reflejos de las polémicas que involucran el uso de drogas y la falta de una política pública integrada hacen percibir que los órganos gubernamentales, la mayoría de las veces, actúan aisladamente, y difícilmente logran traducir sus propuestas en acciones prácticas⁶⁴. De esta manera, aunque son relativamente frecuentes los discursos políticos, las conferencias, los simposios e incluso los encuentros científicos sobre el tema, son pocas las intervenciones preventivas implementadas de hecho. En este contexto, las propuestas gubernamentales que lograron alcanzar un estadio más avanzado de implementación, se debilitaron en el proceso de cambio de gobierno, o incluso acabaron siendo totalmente sustituidas sin ningún fundamento científico, lógico y práctico.

En América latina, pocos estudios han sido desarrollados con el propósito de estimar el consumo de drogas ilícitas que permita trazar el perfil epidemiológico de la población en cuanto al consumo. En realidad, los países se resienten de la ausencia de un sistema de información capaz de contemplar las diversidades regionales y de producir políticas locales orientadas por políticas nacionales. No se ha observado crecimiento de la producción científica en esta área, particularmente en las últimas dos décadas.

Conclusiones

La presencia de drogas de abuso en el ambiente plantea una preocupación creciente debido a sus efectos adversos ya bien demostrados en la población. La naturaleza y cantidad están frecuentemente relacionados con las características, estado de salud y hábitos de las poblaciones conectadas a las PTARs. Por todo ello, el estudio de estos contaminantes tiene una doble vertiente: epidemiológicamente se pueden evaluar la magnitud, naturaleza y patrones de consumo a través del abanico de compuestos detectados en las PTARs y ambientalmente se puede seguir el rastro y gestionar el peligro que estas sustancias representan para los ecosistemas.

Al abarcar las concepciones de detección de drogas ilícitas en el alcantarillado sanitario, la presente revisión demuestra que los avances en las legislaciones y políticas nacionales, por importantes que sean, son limitados para modificar las visiones sobre el tema, sobre todo al uso. Sin embargo, a través del conocimiento

de esas concepciones, se puede iniciar el debate que busca considerar a los actores que forman parte de esos contextos. Existe la tendencia de mirar al usuario de drogas descolgado de la sociedad en la que se inserta. Por más que se espere que el proceso de formación y el papel que ocupan traigan sustratos importantes para una visión más integral y contextualizada sobre las consecuencias del uso de drogas, sus entendimientos sobre determinados asuntos son atravesados por valores societarios, con gran influencia del poder económico.

Por fin cabe destacar que, a nivel mundial, la dependencia de drogas ilícitas y no registradas sigue siendo una fuente clave de morbilidad y mortalidad, y está implicada en la incidencia criminal.

Conflictos de interés

Lo autor no tienen conflictos de intereses que declarar.

Agradecimiento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referencias

1. Bucher R. *As drogas e a vida: uma abordagem biopsicossocial*. São Paulo: EPU; 1988.
2. Hebdige D. *The Subcultural Meaning of Style*. Londres: Routledge; 2002.
3. Petrie B, Barden R, Kasprzyk-Hordern B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Res.* 2015; 72: 3-27. doi: 10.1016/j.watres.2014.08.053.
4. Rosi-Marshall EJ, Snow D, Bartelt-Hunt SL, Paspalof A, Tank JL. A review of ecological effects and environmental fate of illicit drugs in aquatic ecosystems. *J Hazard Mater.* 2015; 282: 18-25. doi: 10.1016/j.jhazmat.2014.06.062.
5. Pal R, Megharaj M, Kirkbride KP, Naidu R. Illicit drugs and the environment - A review. *Sci Total Environ.* 2013; 463-464: 1079-1092. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.05.086.
6. Moore LD, Elkavich A. Who's using and who's doing time: incarceration, the war on drugs, and public health. *Am J Public Health.* 2008; 98(5): 782-786. doi: 10.2105/AJPH.2007.126284.
7. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2013; 382(9904): 1575-1586. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61611-6.
8. Jimenez Herrera L. Prevention against drugs. *Rev Costarric Salud Públ.* 2010; 19(2): 93-100.
9. González-López JR, Rodríguez-Gázquez MA, Lomas-Campos MM. Prevalencia de consumo de alcohol, tabaco y drogas ilícitas en inmigrantes latinoamericanos adultos. *Rev Latino-Americana Enferm.* 2012; 20(3): 528-535. doi: 10.1590/S0104-11692012000300014.
10. Córdoba D, Toledo D. Cocaína y base de cocaína. Basuco. En: Córdoba D. Bogotá "Toxicología". Bogotá: ed Editorial El Manual Moderno; 2001.
11. Ribeiro M, Marques ACPR, Laranjeira R, Alves HNP, Araújo MR, Baltieri DA, et al. Abuso e dependência da maconha. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2005; 51(5): 247-249. doi: 10.1590/S0104-42302005000500008.
12. Ballani TSL, Oliveira MLF. Use of drugs of abuse and sentinel event: constructing a proposition about assessing public policies. *Texto Contexto Enferm.* 2007; 16(3): 488-494. doi: 10.1590/S0104-07072007000300015.
13. Bernal E. ¿Tienen futuro las guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud? *Gestión Clín Sanit.* 2002; 4(3): 75-77.
14. Sanchez Z, Oliveira LG, Nappo SA. Main reasons for non-use of illicit drugs by young population exposed to risk situations. *Rev Saude Publica.* 2005; 39(4): 1-7. doi: 10.1590/S0034-89102005000400013.
15. Caiaffa WT, Bastos FI, Freitas LL, Mingoti SA, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, et al. The contribution of two Brazilian multi-center studies to the assessment of HIV and HCV infection and prevention strategies among injecting drug users: The Ajude-Brasil I and II Projects. *Cad Saude Publica.* 2006; 22(4): 771-782. doi: 10.1590/S0102-311X2006000400016.
16. Alves VS. Health care models for users of alcohol and other drugs: political discourse, knowledge and practices. *Cad Saude Publica.* 2009; 25(11): 2309-2319. doi: 10.1590/S0102-311X2009001100002.
17. Zuccato E, Chiabrando C, Castiglioni S, Calamari D, Bagnati R, Schiarea S, et al. Cocaine in surface water: a new evidence based tool to monitor community drug abuse. *Environ. Health: A Global Access Science Source.* 2005; 4:14. doi: 10.1186/1476-069X-4-14.
18. Zuccato E, Chiabrando C, Castigliano S, Bagnati R, Fanelli R. Estimating community drug abuse by wastewater analysis. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116(8): 1027-1032. doi: 10.1289/ehp.11022.

19. Zuccato E, Castiglioni S, Bagnati R, Chiabrando C, Grassi P, Fanelli R. Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants. *Water Res.* 2008; 42(4-5): 961-868. doi: 10.1016/j.watres.2007.09.010.
20. Gil MJ, Soto AM, Usma JI, Gutiérrez OD. Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Produce Limpia.* 2012; 7(2): 52-73.
21. Tejada C, Quiñonez E, Peña M. Contaminantes emergentes en aguas: metabolitos de fármacos. una revisión. *Rev Fac Cienc Básicas.* 2014; 10(1): 80-101.
22. Castiglioni S, Thomas KV, Kasprzyk-Hordern B, Vandam L, Griffiths P. Testing wastewater to detect illicit drugs: State of the art, potential and research needs. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 613-620. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.10.034.
23. Castiglioni S, Bijlsma L, Covaci A, Emke E, Hernández F, Reid M, et al. Evaluation of uncertainties associated with the determination of community drug use through the measurement of sewage drug biomarkers. *Environ Sci Technol.* 2013; 47(3): 1452-1460. doi: 10.1021/es302722f.
24. EMCDDA. Assessing illicit drugs in wastewater: advances in wastewater-based drug epidemiology. EMCDDA Insights 22. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016. doi: 10.2810/017397.
25. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Braz J Phys Ther.* 2007; 11(1): 83-89. doi: 10.1590/S1413-3552007000100013.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000097.
27. Sodr e FF, Souza GB, Feitosa RS, Pereira CEB, Maldaner AO. Illicit Drugs, Metabolites and adulterants in wastewater: monitoring community drug abuse in the Brazilian Federal District during the 2014 Soccer World Cup. *J Braz Chem Soc.* 2017; 28(11): 2146-2154. doi: 10.21577/0103-5053.20170063.
28. Thiebault T, Foug ere L, Destandau E, R ezy M, Jacob J. Temporal dynamics of human-excreted pollutants in wastewater treatment plant influents: Toward a better knowledge of mass load fluctuations. *Sci Total Environ.* 2017; 596-597: 246-255. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.130.
29. Zuccato E, Gracia-Lor E, Rousis NI, Parabiaghi A, Senta I, Riva F, Castiglioni S. Illicit drug consumption in school populations measured by wastewater analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2017; 178: 285-290. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.05.030.
30. Banta-Green CJ, Brewer AJ, Ort C, Helsel DR, Williams JR, Field JA. Using wastewater-based epidemiology to estimate drug consumption-Statistical analyses and data presentation. *Sci Total Environ.* 2016; 568: 856-863. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.06.052.
31. Baz-Lomba JA, Salvatore S, Gracia-Lor E, Bade R, Castiglioni S, Castrignan  E, et al. Comparison of pharmaceutical, illicit drug, alcohol, nicotine and caffeine levels in wastewater with sale, seizure and consumption data for 8 European cities. *BMC Public Health.* 2016; 16(1): 1035. doi: 10.1186/s12889-016-3686-5.
32. Been F, Bijlsma L, Benaglia L, Berset JD, Botero-Coy AM, Castiglioni S, et al. Assessing geographical differences in illicit drug consumption -A comparison of results from epidemiological and wastewater data in Germany and Switzerland. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 161: 189-199. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.002.
33. Bijlsma L, Botero-Coy AM, Rinc n RJ, Pe uela GA, Hern andez F. Estimation of illicit drug use in the main cities of Colombia by means of urban wastewater analysis. *Sci Total Environ.* 2016; 565: 984-993. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.05.078.
34. Bodik I, Macku ak T, F abrov a M, Ivanov a L. Occurrence of illicit drugs and selected pharmaceuticals in Slovak municipal wastewater. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; 23(20): 21098-21105. doi: 10.1007/s11356-016-7415-5.
35. Castiglioni S, Borsotti A, Riva F, Zuccato E. Illicit drug consumption estimated by wastewater analysis in different districts of Milan: A case study. *Drug Alcohol Rev.* 2016; 35(2): 128-132. doi: 10.1111/dar.12233.
36. Gatidou G, Kinyua J, van Nuijs AL, Gracia-Lor E, Castiglioni S, Covaci A, et al. Drugs of abuse and alcohol consumption among different groups of population on the Greek Island of Lesbos through sewage-based epidemiology. *Sci Total Environ.* 2016; 563-564: 633-640. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.04.130.
37. Klupczynska A, Dereziński P, Krysztofiak J, Kokot ZJ. Estimation of drug abuse in 9 Polish cities by wastewater analysis. *Forensic Sci Int.* 2016; 260: 14-21. doi: 10.1016/j.forsciint.2015.12.042.
38. Krizman I, Senta I, Ahel M, Terzic S. Wastewater-based assessment of regional and temporal consumption patterns of illicit drugs and therapeutic opioids in Croatia. *Sci Total Environ.* 2016; 566-567: 454-462. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.05.075.
39. Tscharke BJ, Chen C, Gerber JP, White JM. Temporal

- trends in drug use in Adelaide, South Australia by wastewater analysis. *Sci Total Environ.* 2016; 565: 384-391. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.04.183.
40. Kim KY, Lai FY, Kim HY, Thai PK, Mueller JF, Oh JE. The first application of wastewater-based drug epidemiology in five South Korean cities. *Sci Total Environ.* 2015; 524-525: 440-446. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.04.065.
41. Damien DA, Thomas N, Hélène P, Sara K, Yves L. First evaluation of illicit and licit drug consumption based on wastewater analysis in Fort de France urban area (Martinique, Caribbean), a transit area for drug smuggling. *Sci Total Environ.* 2014; 490: 970-978. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.05.090.
42. Frías-Chicharro A, González-Alonso S, Montero-Rubio JC, Valcárcel-Rivera Y. Estimación del consumo de drogas de abuso y sus metabolitos a partir de su presencia en el agua residual de Talavera de la Reina y en el río Tajo. *Rev Esp Salud Publ.* 2014; 88(2): 289-299. doi: 10.4321/S1135-57272014000200011.
43. Kankaanpää A, Ariniemi K, Heinonen M, Kuoppasalmi K, Gunnar T. Use of illicit stimulant drugs in Finland: a wastewater study in ten major cities. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 696-702. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.095.
44. Mackulák T, Skubák J, Grabic R, Ryba J, Birošová L, Fedorova G, et al. National study of illicit drug use in Slovakia based on wastewater analysis. *Sci Total Environ.* 2014; 494-495: 158-165. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.06.089.
45. Yargeau V, Taylor B, Li H, Rodayan A, Metcalfe CD. Analysis of drugs of abuse in wastewater from two Canadian cities. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 722-730. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.094.
46. Lai FY, Bruno R, Hall W, Gartner C, Ort C, Kirkbride P, et al. Profiles of illicit drug use during annual key holiday and control periods in Australia: wastewater analysis in an urban, a semi-rural and a vacation area. *Addiction.* 2013; 108(3): 556-565. doi: 10.1111/add.12006.
47. Lai FY, Thai PK, O'Brien J, Gartner C, Bruno R, Kele B, et al. Using quantitative wastewater analysis to measure daily usage of conventional and emerging illicit drugs at an annual music festival. *Drug Alcohol Rev.* 2013; 32(6): 594-602. doi: 10.1111/dar.12061.
48. Nefau T, Karolak S, Castillo L, Boireau V, Levi Y. Presence of illicit drugs and metabolites in influents and effluents of 25 sewage water treatment plants and map of drug consumption in France. *Sci Total Environ.* 2013; 461-462: 712-722. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.05.038.
49. Baker DR, Očenášková V, Kvicálová M, Kasprzyk-Hordern B. Drugs of abuse in wastewater and suspended particulate matter - further developments in sewage epidemiology. *Environ Int.* 2012; 48: 28-38. doi: 10.1016/j.envint.2012.06.014.
50. Bijlsma L, Emke E, Hernández F, de Voogt P. Investigation of drugs of abuse and relevant metabolites in Dutch sewage water by liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry. *Chemosphere.* 2012; 89(11): 1399-1406. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.05.110.
51. González-Mariño I, Quintana JB, Rodríguez I, González-Díez M, Cela R. Screening and selective quantification of illicit drugs in wastewater by mixed-mode solid-phase extraction and quadrupole-time-of-flight liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal Chem.* 2012; 84(3): 1708-1717. doi: 10.1021/ac202989e.
52. Maldaner AO, Schmidt LL, Locatelli MAF, Jardim WF, Sodr e FF, Almeida FV, et al. Estimating cocaine consumption in the Brazilian Federal District (FD) by sewage analysis. *Braz Chem Soc.* 2012; 23(5), 861-867. doi: 10.1590/S0103-50532012000500011.
53. Thomas KV, Bijlsma L, Castiglioni S, Covaci A, Emke E, Grabic R, et al. Comparing illicit drug use in 19 European cities through sewage analysis. *Sci Total Environ.* 2012; 432: 432-439. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.069.
54. Irvine RJ, Kostakis C, Felgate PD, Jaehne EJ, Chen C, White JM. Population drug use in Australia: a wastewater analysis. *Forensic Sci Int.* 2011; 210(1-3): 69-73. doi: 10.1016/j.forsciint.2011.01.037.
55. van Nuijs AL, Mougel JF, Tarcomnicu I, Bervoets L, Blust R, Jorens PG, et al. Sewage epidemiology - a real-time approach to estimate the consumption of illicit drugs in Brussels, Belgium. *Environ Int.* 2011; 37(3): 612-621. doi: 10.1016/j.envint.2010.12.006.
56. Karolak S, Nefau T, Bailly E, Solgadi A, Levi Y. Estimation of illicit drugs consumption by wastewater analysis in Paris area (France). *Forensic Sci Int.* 2010; 200(1-3): 153-160. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.04.007.
57. Metcalfe C, Tindale K, Li H, Rodayan A, Yargeau V. Illicit drugs in Canadian municipal wastewater and estimates of community drug use. *Environ Pollut.* 2010; 158(10): 3179-3185. doi: 10.1016/j.envpol.2010.07.002.
58. Terzić S, Senta I, Ahel M. Illicit drugs in wastewater of the city of Zagreb (Croatia) - estimation of drug abuse in a transition country. *Environ Pollut.* 2010; 158(8): 2686-2693. doi: 10.1016/j.envpol.2010.04.020.

59. Postigo C, López de Alda MJ, Barceló D. Drugs of abuse and their metabolites in the Ebro River basin: occurrence in sewage and surface water, sewage treatment plants removal efficiency, and collective drug usage estimation. *Environ Int.* 2009; 36(1): 75-84. doi: 10.1016/j.envint.2009.10.004.
60. Viana M, Querol X, Alastuey A, Postigo C, de Alda MJ, Barceló D, et al. Drugs of abuse in airborne particulates in urban environments. *Environ Int.* 2010; 36(6): 527-534. doi: 10.1016/j.envint.2010.04.004.
61. Robles-Molina J, Gilbert-López B, García-Reyes JF, Molina-Díaz A. Monitoring of selected priority and emerging contaminants in the Guadalquivir River and other related surface waters in the province of Jaén, South East Spain. *Sci Total Environ.* 2014; (479-480): 247-257. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.01.121.
62. Jiang JJ, Lee CL, Fang MD, Tu BW, Liang YJ. Impacts of Emerging Contaminants on surrounding aquatic environment from a youth festival. *Environ Sci Technol.* 2015; 49(2): 792-799. doi: 10.1021/es503944e.
63. Catalá M, Domínguez-Morueco N, Migens A, Molina R, Martínez F, Valcárcel Y, et al. Elimination of drugs of abuse and their toxicity from natural waters by photo-Fenton treatment. *Sci Total Environ.* 2015; 520: 198-205. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.03.042.
64. Laranjeira R. Legalização de drogas e a saúde pública. *Ciênc. saúde coletiva.* 2010; 15(3): 621-631. doi: 10.1590/S1413-81232010000300002.

Comentarios en torno al artículo, Epidemiología sociocultural de los padecimientos gastrointestinales en niños y niñas del pueblo Nasa, Colombia

Comments on the article “Epidemiología sociocultural de los padecimientos gastrointestinales en niños y niñas del pueblo Nasa, Colombia”

En la Salud Pública contemporánea, suele ser ya un lugar común señalar la necesidad de transformar la Epidemiología. Esta ha sido sustentada en la problematización de las bases ontológicas, epistemológicas y metodológicas sobre la que se ha construido dicha disciplina, emergiendo algunas propuestas alternas en el debate. La Epidemiología Sociocultural¹, junto a la Epidemiología Crítica² y la Etnoepidemiología³, hacen parte del conjunto de alternativas que, desde una perspectiva latinoamericana, se presentan como propuestas para dicha transformación.

Diferenciadas entre sí, tienen en común propender por un diálogo de la Epidemiología con las Ciencias Sociales y Humanas⁴, especialmente con los desarrollos de la Antropología, la Sociología y la Economía Política. En el caso de la Epidemiología Sociocultural, se encuentra el interés de dialogar con la Antropología Médica Crítica⁵, interesada en la comprensión de la salud-enfermedad-atención en la economía-mundo capitalista, al igual que con las elaboraciones de la Salud Colectiva brasilera y argentina⁶, incorporando elementos de vigilancia epistemológica y dialógicos propios de los desarrollos teóricos de las “epistemologías del sur”⁷.

En estas coordenadas es que podemos realizar la lectura del artículo “Epidemiología sociocultural de los padecimientos gastrointestinales en niños y niñas del pueblo Nasa, Colombia”⁸, publicado en el número 4 del Vol. 50 de la Revista Salud UIS. Éste se presenta con el objetivo de “construir un perfil”, que a lo largo del texto se presenta como comprensión de las formas de articulación de lo sociocultural y lo bioecológico, para dar cuenta del proceso salud-enfermedad-atención de la enfermedad diarreica del pueblo indígena Nasa. El ejercicio, como reto intelectual, no esta exento de problemáticas, las cuales son el interés de este comentario.

El primero de los problemas radica en la caracterización de la especificidad local. Al tratarse de un ejercicio con un pueblo indígena, y en el marco de una Epidemiología Sociocultural, esperaba el lector una mejor descripción de la “epistemología propia” de los Nasa. Para aquellos familiarizados con los debates contemporáneos en salud intercultural en la región andina, sabemos de la apelación de estos pueblos por la noción de “buen vivir”, la cual expresa un conjunto de aspiraciones que tienen como punto de partida la noción de un territorio vivo.

El territorio vivo es resultado de la búsqueda de armonía entre los tres mundos de los Nasa (el de arriba, el de acá y el de abajo), lo cual se expresa en cambios bioecológicos ligados a los “camino del sol y la luna”, también conocido como calendario ancestral, que marca las diferentes épocas del año. Cada época del año (cuatro en total) tiene unas características ambientales que se relacionan con faenas de la vida rural: preparación de terreno, siembra, cuidado, cosecha y recolección. A su vez estas faenas se asocian con las principales ceremonias (*sek buy, saakhelu, khutx wahwa a’te, ipx fsize nxisa*), que tienen como objetivo garantizar la permanencia del “buen vivir”.

En el artículo se echa de menos esta caracterización para el territorio de estudio, lo cual no es un dato menor, ya que el diálogo, no solo entre disciplinas, sino entre sujetos y saberes, constituyen la particularidad de estas nuevas opciones de transformar la Epidemiología. Al preferirse una caracterización por Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI), que ha sido problematizada por los mismos pueblos indígenas, sin ponderar con el mismo peso esa caracterización desde lo propio, se invisibiliza y se pierde una parte importante de construcciones para la acción intercultural.

Derivado de lo anterior, el lector se encuentra con la dificultad de articular la descripción de los padecimientos y el territorio. Los padecimientos, como se enuncia por momentos, se asocian con la perspectiva de los tres mundos Nasa, que sin embargo no logra asociarse con los cambios ambientales, los ejercicios de ritualidad protectora, las transformaciones alimentarias en cada época del año, y la presencia de aguas para consumo, que escasean en las épocas de sol fuerte o verano.

Por ello, tampoco quedan claras las variaciones terapéuticas implementadas por la población. Al perder la especificidad del sistema de conocimiento Nasa, que asocia cambios cosmológicos, ambientales, sociales y rituales, se oculta al lector que las variaciones terapéuticas responden a un esquema organizado de pensamiento, con una lógica dada, en la cual se insertan las respuestas desde el sistema biomédico, y con ello se propicia un escenario de encuentro y desencuentro. Tal es el caso del uso de los atributos “frío” y “caliente”, que se encuentran distribuidos en los tres mundos, con lo cual se organiza una forma de uso de las plantas reconocidas como medicinales.

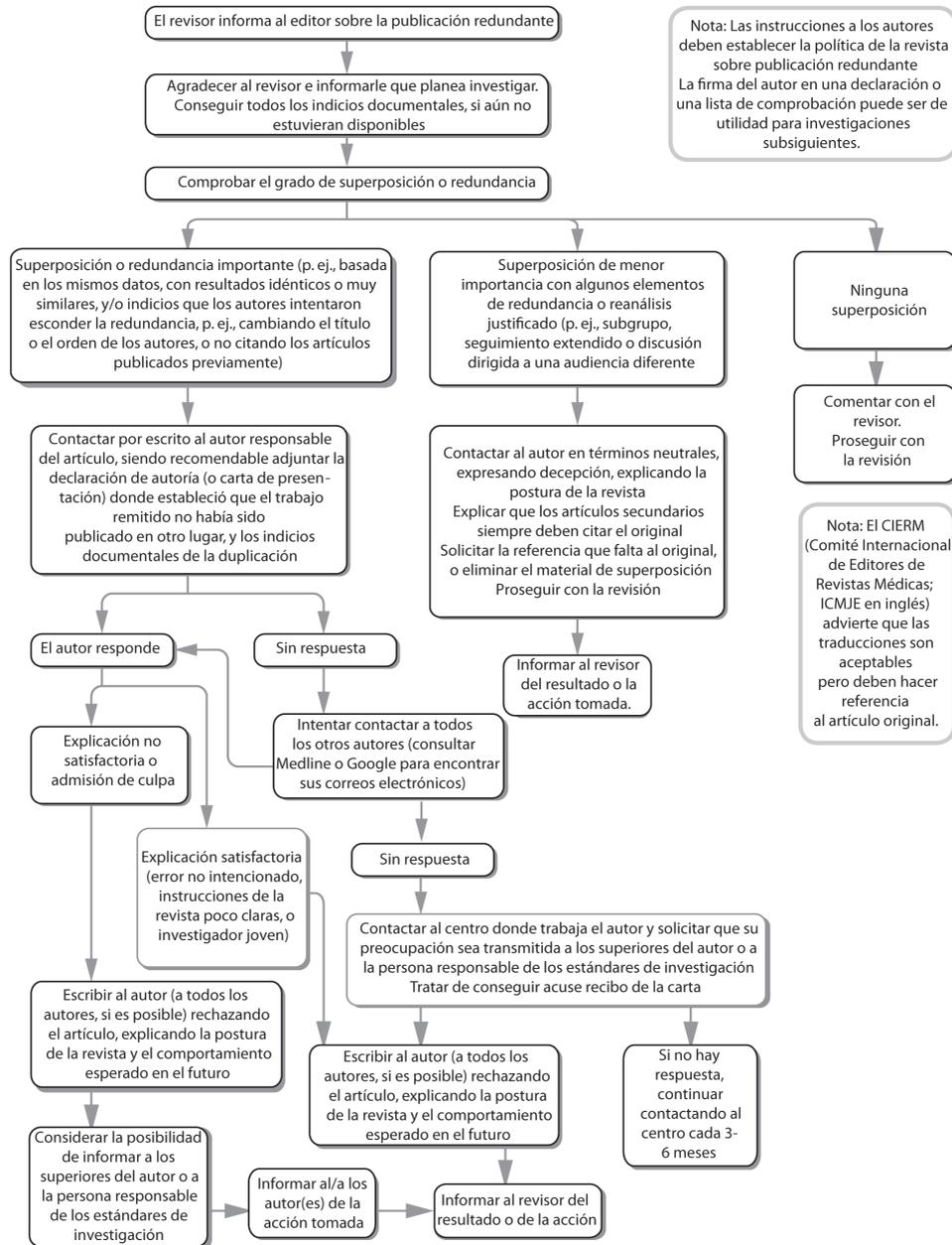
Estas ausencias hacen que el análisis quede incompleto. Queda la asociación entre NBI y padecimientos, y entre padecimientos y resguardos, sin poder arriesgar más hipótesis al no saber en qué épocas se presentaron los padecimientos, las ritualidades practicadas, las disponibilidades nutricionales acorde con el estadio de los cultivos y del agua acorde con la presencia del verano, y la capacidad de respuesta y conocimiento en cada territorio. Estos, en perspectiva de quien esto escribe, constituyen elementos centrales para avanzar en una Salud Pública intercultural.

Lo anterior no es cosa menor en una mirada de Economía Política, también de interés de una Epidemiología Sociocultural. El reconocimiento por parte del Estado del Sistema Indígena de Salud Propia e Intercultural SISPI⁹, el cual tiene como horizonte ser ordenador de la política pública de salud en los territorios indígenas, con miras a un ejercicio autónomo de planeación y administración territorial, obliga reconocer y dialogar con estas “epistemologías otras” apostando a la creación de un auténtico encuentro de saberes. Esto implica transformar los discursos del desarrollismo, con su preferencia por lo “técnico”, a nuevos discursos aún por construir.

Referencias

1. Ospina Lozano EJ. Epidemiología sociocultural de los padecimientos gastrointestinales en niños y niñas del pueblo Nasa, Colombia. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2018; 50(4): 328-340. doi: 10.18273/revsal.v50n4-2018006
2. Haro JA (Org). Epidemiología sociocultural. Un diálogo en torno a su sentido, métodos y alcances. Buenos Aires: Lugar Editorial, El Colegio de Sonora; 2011.
3. Breihl J. Epidemiología crítica. Ciencia emancipadora e intercultural. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2003.
4. Almeida-Filho N. La ciencia tímida. Ensayos de deconstrucción de la Epidemiología. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2000.
5. Baer HA, Singer M, Susser I. *Medical Anthropology and the World System*. Westport, Connecticut: Praeger Publishers; 2003.
6. Spinelli H (Org). *Salud Colectiva. Cultura, Instituciones, Subjetividad*. Epidemiología, Gestión y Políticas. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2004.
7. Santos B. *Epistemología del sur*. México: Siglo XXI Editores; 2009.
8. Ospina Lozano EJ. Epidemiología sociocultural de los padecimientos gastrointestinales en niños y niñas del pueblo Nasa, Colombia. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2018; 50(4): 328-340. doi: 10.18273/revsal.v50n4-2018006
9. Ministerio del Interior. Decreto 1953 de 2014.

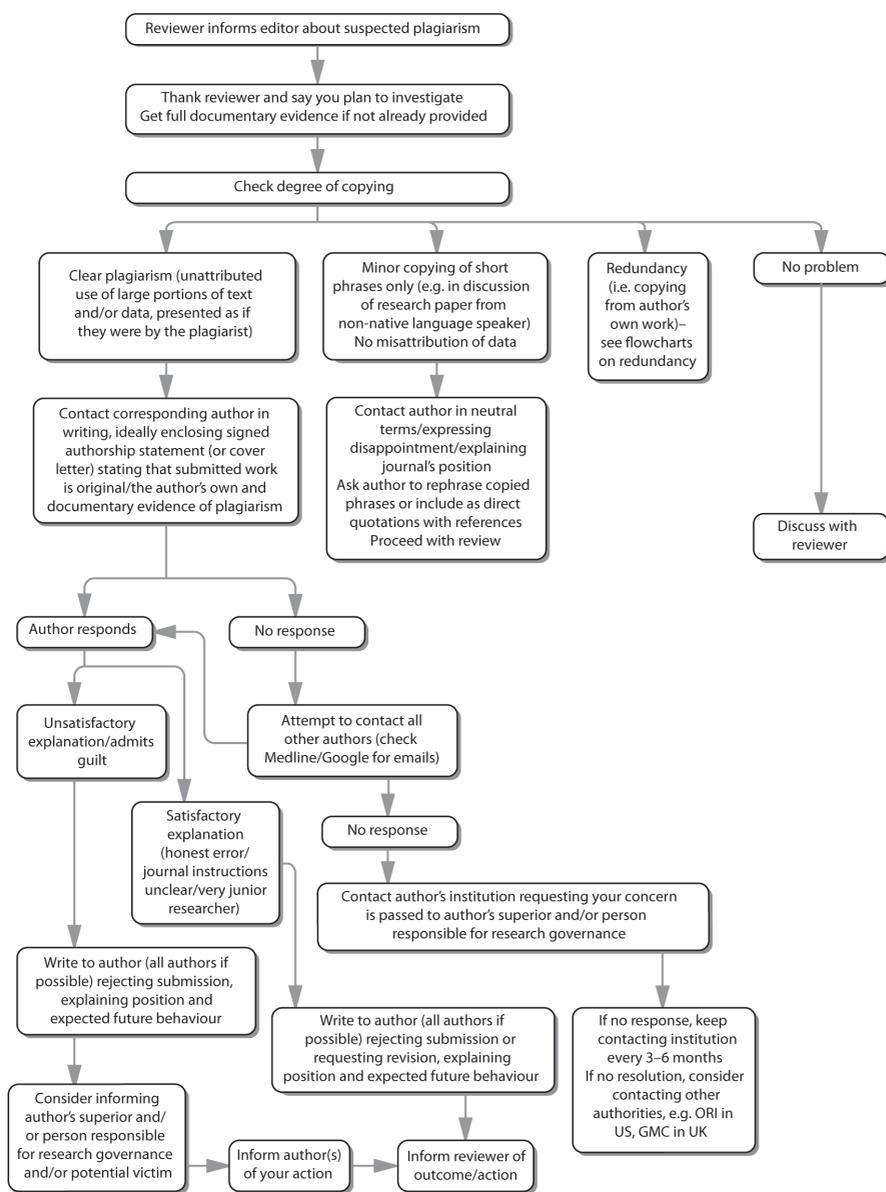
1. Qué hacer si sospecha que una publicación es redundante o duplicada





What to do if you suspect plagiarism

(a) Suspected plagiarism in a submitted manuscript



Note: The instructions to authors should include a definition of plagiarism and state the journal's policy on it

Developed for COPE by Liz Wager of Sideview (www.lizwager.com) © 2013 Committee on Publication Ethics First published 2006

A non-exclusive licence to reproduce these flowcharts may be applied for by writing to: cope_administrator@publicationethics.org

Indicaciones a los autores

1. Acerca de la revista

La Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, conocida como Salud UIS, es una publicación científica del área de salud de la Universidad Industrial de Santander. Su misión es divulgar trimestralmente a escala local, nacional e internacional, la producción intelectual y literaria de los resultados investigativos del área de la salud y ciencias afines. La audiencia de esta Revista la conforman profesionales de la salud: fisioterapeutas, bacteriólogos, enfermeros, médicos, nutricionistas, odontólogos, veterinarios, administradores de salud, psicólogos, investigadores del área básica, clínica, salud pública, entre otros. Salud UIS dará prioridad a los artículos que aporten significativamente al conocimiento y que sean de interés a más de un grupo de profesionales de la salud. Uno de los objetivos de la revista es responder a la mayor brevedad a los autores con el fin de que sus trabajos sean conocidos oportunamente por la comunidad. Esta revista es de libre acceso y la publicación de artículos no tiene costo para los autores.

2. Acerca de los manuscritos

Los trabajos deberán ser inéditos y suministrados exclusivamente a Salud UIS, que reserva todos los derechos de edición, programación, impresión o reproducción (copyright) total o parcial del material. Si el autor desea publicar lo ya aparecido en la revista, requerirá autorización escrita del Editor. Las opiniones de los autores son de su exclusiva responsabilidad y no representan los criterios de la Revista de Salud UIS, ni de la Universidad Industrial de Santander. El manuscrito deberá acompañarse de una carta en la cual se otorga permiso para reproducir texto, figuras o cualquier otro material que tenga reserva de derechos, en texto físico e Internet. En los Casos Clínicos se solicitará el aval de la Unidad Académica o entidad donde fue realizado el trabajo, además del consentimiento informado en los casos que aplique.

2.1 Categorías de los Manuscritos

Los manuscritos podrán remitirse en español, inglés o portugués. Cuando éste sea en español o en portugués, deberá incluirse un resumen en inglés; si está en inglés o portugués, deberá incluir adicionalmente un resumen en español. Salud UIS considerará para publicación las siguientes categorías de manuscritos:

Artículo de Investigación e Innovación:

Documento que presenta la producción original e inédita, resultado de procesos de investigación, reflexión o revisión. En esta categoría están artículos de estudios en ciencias básicas, epidemiológicos, cualitativos y mixtos (cuantitativos

y cualitativos), así como los desarrollos de innovación tecnológica. Su extensión debe ser entre 2000 y 3500 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tablas y figuras. Puede tener máximo cinco tablas y/o figuras. Los estudios cualitativos o mixtos podrán tener una extensión hasta de 5000 palabras y máximo de 30 referencias.

Artículo de revisión:

Documento fruto de una investigación donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no, sobre un campo de ciencia o tecnología, con el fin de dar cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas, los metanálisis y metasíntesis, que siempre incluirán las secciones de introducción, metodología, resultados y discusión. Debe contener al menos 50 referencias bibliográficas. Su extensión debe ser entre 3000 y 4000 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tablas y figuras. Puede tener máximo cinco tablas y/o figuras.

Artículo corto (comunicación breve):

Divulgación rápida de resultados originales preliminares o parciales de una investigación en temas de interés científico de interés de la comunidad, incluyendo los estudios de brote epidemiológico. Estos deberán acompañarse de un resumen no estructurado con máximo 150 palabras. Su extensión debe ser entre 1000 y 1500 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tabla o figura. Puede tener máximo dos tablas y/o figuras y máximo 20 referencias.

Reporte de casos clínicos o de importancia en salud pública:

Ejemplos de casos clínicos de enfermedades que destacan alguna particularidad o señalan un hallazgo especial de las mismas, con una revisión breve y pertinente de literatura. Se sugiere que los autores antes del envío revisen el cumplimiento total de las guías CARE (The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development, disponibles en <http://www.equator-network.org/>), ya que su incumplimiento será motivo inmediato de no aceptación. También se incluyen en esta categoría los reportes de hechos de importancia en salud pública. Su extensión debe ser máximo de 2500 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tablas o figuras. Puede tener máximo dos tablas y/o figuras, y un máximo de 20 referencias.

Revisión de tema:

Resultado de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular, estos serán solicitados directamente por el Comité Editorial a autores de reconocido prestigio en el

tema. Como norma general no se aceptarán revisiones de tema por iniciativa de los autores; sin embargo, se recibirán sugerencias de temas para lo cual los autores podrán enviar una comunicación indicando la importancia del tema para todos los profesionales de la salud en su conjunto, y no sólo para una profesión o disciplina en específico. Deberá incluir resumen, introducción al tema y una subdivisión de los temas tratados. Se aconseja la inclusión de tablas y figuras. Su extensión debe ser entre 3000 y 4000 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tabla o figura. Puede tener máximo cinco tablas y/o figuras.

Cartas al editor:

Posiciones críticas o analíticas 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. Su extensión máxima es de 500 palabras y no debe tener tablas y/o figuras.

Ensayo:

Manuscrito literario, filosófico o científico que presenta la opinión sustentada del autor sobre un tema específico de actualidad. Serán solicitados directamente por el Comité Editorial a autores de reconocido prestigio en el tema. Como norma general no se aceptarán ensayos por iniciativa de los autores; sin embargo, se recibirán sugerencias de temas para lo cual los autores podrán enviar una comunicación indicando la importancia del tema para todos los profesionales de la salud en su conjunto, y no sólo para una profesión o disciplina en específico. Su extensión debe ser entre 2000 y 3000 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tabla o figura. Puede tener máximo dos tablas y/o figuras.

Nota técnica:

Describe en detalle una técnica de laboratorio novedosa o modificaciones realizadas a una ya establecida, enfatizando las ventajas que tiene el procedimiento o la innovación desarrollados. Su extensión debe ser entre 1000 y 1500 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, máximo 20 referencias, tabla o figura. Puede tener máximo dos tablas y/o figuras.

2.2 Preparación de Manuscritos

General: en lo posible, los autores deben consultar una edición reciente de la revista para observar la forma y el estilo de la publicación. El trabajo (incluyendo las referencias, tablas, figuras, etc.) estará elaborado en papel tamaño carta, una sola cara, tinta negra, letra Times New Roman de 12 puntos, espacio interlineal 1,5 y márgenes de 3 cm, (información adicional para la preparación de manuscritos se encuentra en: el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) en <http://www.icmje.org/> y en el http://journal.paho.org/index.php?c_ID=112).

Organización del documento: página inicial, resumen y palabras clave en español, resumen y palabras clave en inglés, texto, agradecimientos, consideraciones éticas, conflicto de intereses, referencias, tablas y leyendas, figuras y leyendas, ilustraciones, abreviaturas y unidades de medida.

2.2.1 Página Inicial

Incluye título del trabajo y nombre de los autores. El título estará escrito con un tamaño de fuente de 24 en español, portugués o inglés, describirá claramente el contenido del artículo, no utilizará abreviaturas. Máximo 15 palabras.

Los autores se listarán en el orden que figurará en la publicación. Deberá proporcionar: nombre completo, ORCID, grado académico más alto, título profesional, filiación institucional, dirección, teléfono, correo electrónico y la contribución que cada autor aportó a la investigación. Los datos del autor de contacto se antecederán de la palabra correspondencia y será el responsable de las correcciones, revisión de pruebas de imprenta, etc. Salud UIS se apegará estrictamente a las normas de Vancouver sobre autoría; todos quienes sean señalados como autores deberán haber tenido contribución esencial en 1) la concepción y el diseño del estudio, o recogida de los datos, o el análisis y la interpretación de los mismos; 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte sustancial de su contenido intelectual; y 3) la aprobación final de la versión que será publicada. Los tres requisitos deberán ser cumplidos de manera conjunta. Actividades como apoyar la obtención de fondos o en la recogida de datos o la supervisión general del grupo de investigación no justifica la autoría.

Deberá incluir además la categoría a la que pertenece el manuscrito, el nombre de por lo menos tres posibles evaluadores (institución y su dirección electrónica), y una nota sobre los apoyos recibidos de personas o instituciones públicas o privadas para la realización del estudio. El listado de los posibles evaluadores no implica necesariamente que ellos sean quienes serán contactados para hacer la revisión del documento.

2.2.2 Resumen y palabras clave en inglés y español

El resumen será estructurado y tendrá una extensión máxima de 300 palabras (150 palabras para artículos de revisión y cortos). Incluirá introducción y objetivos del estudio, metodología, resultados y conclusiones. No llevará el uso de referencias o abreviaciones. Las palabras clave se escribirán al final de cada resumen. Se proporcionarán de 6 a 10 términos (consultar los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm> y para verificar las palabras clave en inglés consultar los Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>). El abstract debe ser fiel copia del resumen en español. Se recomienda que éste sea revisado por un nativo o un traductor oficial.

2.2.3 Texto

El texto de los artículos completos deberá ser subdividido en formato IMRYD: introducción, metodología resultados y discusión. Si se trata de la descripción de caso(s) clínico(s), la secuencia será: introducción; informe del caso(s) clínico y discusión. Para las comunicaciones breves, se prescindirá de las divisiones del formato IMRYD, pero se mantendrá esa secuencia en el texto.

2.2.4 Agradecimientos

Breves y concisos, incluir sólo los estrictamente necesarios. Enviar permiso escrito de las personas que serán acreditadas por su nombre en esta sección. También se deberán dar créditos a las agencias financiadoras y a las instituciones participantes en los estudios.

2.2.5 Consideraciones éticas

Para estudios en humanos y en animales de experimentación los autores deben demostrar que el trabajo se realizó con el aval de los comités de ética de las respectivas instituciones.

2.2.6 Conflicto de interés

El conflicto de interés existe cuando el juicio del científico concerniente a su interés primario y la integridad de una investigación, podría estar influenciado por un interés secundario, ya sea por vinculaciones familiares o emocionales, afinidades políticas o nacionales, intereses económicos o cualquier otra conexión. Es importante que los autores den a conocer si existe o no conflicto de intereses en el trabajo realizado.

2.2.7 Referencias

Se sugiere no incluir referencia de sitios web a no ser que sea estrictamente necesario. El número máximo de referencias para estudios originales (metodología cuantitativa, cualitativa y mixta) es de 30, para artículos cortos y ensayos es de 20; para revisiones sistemáticas un mínimo de 50. Deben situarse de acuerdo con la secuencia de la aparición dentro del texto, numéricamente en superíndice utilizando números arábigos sin paréntesis. No se aceptan referencias de sitios Web, sólo se hará referencia a las citas que aparecen en el texto. No deben citarse los artículos no publicados a menos que hayan sido aceptados para publicación, empleando el vocablo “en prensa”. Estas referencias deben seguir las normas Vancouver como se describen a continuación. Se invita a los autores a que revisen la pertinencia de incluir artículos publicados en revistas latinoamericanas incluidas Salud UIS. Al final de la referencia debe incluirse el DOI (Digital Object Identifier) de la publicación.

2.2.7.1 Artículos de revistas

Llevará apellidos e iniciales de los nombres de cada uno de los autores, título completo del artículo, título abreviado de la revista, año de publicación, volumen, primera y última

página seguido del doi. Las abreviaturas de los nombres de las revistas deberán seguir las reglas del Index Medicus y/o del Biological Abstracts. Se incluirá sólo seis autores y si hay más de seis coloque después del sexto autor la abreviatura “et al.” Ejemplo: López NA, Naranjo JA, Cruz JA. The presentation and use of height and weight. *N Engl J Med* 1996; 21: 235-46. doi: <http://dx.doi.org/xx.xxxx/xxxxxxx.vxxxxx-xxxxxxx>.

2.2.7.2 Libros

Llevará el primer apellido e iniciales de los nombres de cada uno de los autores o editores, título del libro, número de edición, lugar, editorial, fecha, si es necesario, las páginas después de la abreviatura. Por ejemplo: Jiménez SA. Interpretación clínica del electrocardiograma. 3ra edición. Bucaramanga: Publicaciones UIS, 1995: p. 87

2.2.7.3 Capítulos de libros

Núñez CJ, Bernal LA. Nutritional assessment. In: Hendricks KM, Walker WA, eds. *Manual of pediatric nutrition*. 2nd edition. Santafé de Bogotá: Academic Press, 1993. p. 1-58 No se repetirán en el texto los datos que se encuentran en tablas o ilustraciones.

Finalmente, en la discusión se enfatizará en el significado de la nueva información y su relación con los conocimientos existentes y con las conclusiones y proyecciones en futuras investigaciones. Sólo deberán incluirse citas bibliográficas inevitables. Relacione las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando declaraciones y conclusiones no articuladas con los resultados.

2.2.8 Tablas y figuras

Las tablas se citarán en el texto con números arábigos y en orden de aparición. Se presentarán en hoja aparte al final del documento identificadas con el mismo número, no llevarán líneas verticales. Tendrán un título corto, deberán explicarse por sí solas y no duplicar el texto. Las abreviaturas que se utilicen en los encabezamientos irán explicadas en nota de pie de la tabla y se identificarán con letras minúsculas en superíndice (a, b, c). Si una tabla emplea más de una página, debe continuarse en páginas individuales separadas, conservando el mismo tamaño de las hojas. Deben adjuntarse por separado en archivo Excel o Word dependiendo de cómo fueron creadas.

Las figuras, fotos y dibujos, serán de alta resolución y se citarán en el texto en orden de aparición. Irán a blanco y negro, impresas en papel brillante. Se aceptarán archivos, JPG. La resolución mínima debe ser de 300dpi, con tamaño mínimo de 15 cm de ancho. Se organizarán por separado junto con sus respectivas leyendas. Para fotos a color el autor asumirá el costo adicional. Es importante colocar el grado de ampliación que tienen.

2.2.9 Abreviaturas y unidades de medida

Las abreviaturas irán precedidas de su forma expandida completa y se colocarán entre paréntesis la primera vez que

se utilicen. Las medidas de peso, altura, longitud y volumen se presentarán en unidades métricas (metro, litro, etc.). Los autores utilizarán en todos los casos el Sistema Internacional de Unidades, cuyas abreviaturas de las unidades de medida no tienen plural ni signos de puntuación. Los decimales se indicarán por medio de “,” (coma) y los porcentajes no dejarán espacio con respecto a los números.

2.3 Remisión de los Manuscritos

Los manuscritos serán enviados con una carta firmada por todos los autores participantes manifestando su aceptación con los contenidos, organización y presentación. Es necesario indicar que el manuscrito no ha sido publicado antes, no ha sido enviado ni se enviará para publicación a otra revista nacional o internacional, mientras se encuentre en revisión y se decida al respecto por el Comité Editorial de la Revista Salud UIS. En la carta deberán proporcionarse los datos completos del autor principal (dirección, teléfono, fax, e-mail, filiación).

Los manuscritos deben ser ingresados a la plataforma OJS a través de la url: <http://revistasaluduis.uis.edu.co>; para realizar el ingreso debe registrarse en la plataforma como lector y autor <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/user/register>. También podrán ser enviados vía e-mail saluduis1@uis.edu.co o rev.saluduis@gmail.com si la plataforma presenta algún inconveniente técnico.

Debe anexarse el acta de cesión de derechos diligenciada y firmada por todos los autores.

2.4 Selección de los Manuscritos

Los trabajos serán revisados por el Comité Editorial para verificar que su contenido es apropiado para la revista y se ajuste a las normas editoriales. En caso de que esto no ocurra, estos serán devueltos al autor(es) para correcciones si es del caso, antes de ser enviados a pares académicos. Entre el momento del envío a Salud UIS y la verificación del contenido, podrán transcurrir entre dos y tres semanas. Seguidamente serán revisados por el Comité Editorial para evaluar su calidad; para tal fin se usarán las guías para el buen reporte de estudios de investigación en salud del Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) disponibles en <http://www.equator-network.org/>. Se sugiere a los autores revisar la guía más apropiada al diseño del estudio para asegurar que tiene todos los elementos requeridos para tener un buen reporte.

Salud UIS acoge los lineamientos del Committee on Publication Ethics (COPE) para la detección y manejo del posible plagio para los artículos recibidos. Se da por entendido que los autores que envían su artículo a la revista, autorizan que se analice por programas especializados la repetición de textos provenientes de otras publicaciones. (Anexo 1)

Los trabajos serán enviados al menos a dos evaluadores del grupo de expertos nacionales e internacionales. La revisión

de los manuscritos se realiza mediante un proceso de revisión por pares según el método “doble ciego”. Cada árbitro emitirá un concepto de acuerdo a los criterios de evaluación: pertinencia, actualidad y trascendencia supradisciplinar, fortaleza académica y el nivel conceptual. Los resultados de las evaluaciones hechas por los árbitros servirán para que el Comité Editorial de su concepto, que puede ser: aceptado, requiere cambios menores, requiere cambios mayores o rechazado. Desde el momento de recepción del manuscrito y la emisión del concepto, podrá transcurrir un promedio de seis meses.

Se enviará el concepto a los autores, quienes deberán responder punto por punto e incorporarán las modificaciones correspondientes en el texto. Para esto contará con un tiempo de un mes. En caso de no recibir respuesta se retirará el manuscrito.

2.5 Publicación de los manuscritos

Los autores deberán enviar el manuscrito (con tablas y figuras), declaración firmada por todos los autores, con el título del trabajo afirmando que: los datos contenidos son exactos; todos los autores han aportado lo suficiente al trabajo y están preparados para asumir responsabilidad pública del mismo; este no debe haber sido publicado en su totalidad o por partes, y no está siendo enviado para ser publicado en ningún otro lugar.

Una vez recibido el concepto del evaluador se realizará el trabajo de edición y corrección de estilo, posteriormente se enviará a diagramación e imprenta. Una vez se tenga la primera versión diagramada, se enviará a los autores del artículo para revisión y corrección de errores de forma; cambios de fondo no serán aceptados. Los archivos con las respectivas correcciones deben ser remitidas a la revista un día después de ser recibidas.

3. Suscripción

Librería UIS, Ciudad Universitaria, Bucaramanga. Suscripción al material digital- Registro gratuito en el link <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/user/register>

4. Reproducción e impresos

Se autoriza la reproducción parcial o total de la obra para fines educativos siempre y cuando se cite la fuente

Correspondencia

Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Carrera 32 N° 29-31 Edificio Roberto Serpa Flórez. Oficina: 309 Tel: 6344000 Ext.: 3210 Bucaramanga. Colombia. <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis>
e-mail: saluduis1@uis.edu.co, rev.saluduis@gmail.com

Indications to the authors

1. About the journal

La Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, known as Salud UIS is a scientific journal of health science of the Universidad Industrial de Santander. Its mission is to divulgate quarterly, at local, national and international level, intellectual and literary production of research results related to health sciences. Readers of this journal include physical therapists, microbiologists, nurses, physicians, nutritionists, dentists, veterinarians, health managers, psychologists, researchers from the basic, clinical and public health area, among others. Salud UIS will give priority to those papers that contribute significantly to scientific knowledge and that are of interest for more than one group of health professionals. An aim of the journal is to respond quickly to the authors; hence, they can share their work to the scientific community effectively.

2. About the manuscripts

Papers must be unpublished and provided exclusively to Salud UIS, which reserves all rights to edit, program, and print or reproduce (copyright) all or part of the material. If an author wishes to publish information already belonging to the journal, it will be required written permission from the Editor. Opinions of authors are their own and do not represent the position of Salud UIS or Universidad Industrial de Santander. Manuscripts must be sent with a letter in which permission is granted to reproduce text, pictures or other material with physical or digital copyright. Clinical cases will require in addition, an informed consent of the entity where the work was done.

2.1 Categories of Manuscripts

Manuscripts may be submitted in English, Spanish or Portuguese. When a manuscript is written in Spanish or Portuguese, English summary should be included; when it is in English it must additionally include a summary in Spanish. Salud UIS consider as publication manuscripts the following categories:

Research and Innovation Articles:

Document that presents original and unpublished results of research processes and analysis. This category includes articles on basic research, epidemiology, qualitative and mixed (quantitative and qualitative), and the development of technological innovation. Its length should be between 2000 and 3500 words in the main text, excluding title, abstract, abstract, references, tables and figures. It can have a maximum of five tables and/or figures and a maximum of 30 references. Qualitative or mixed studies may have a length up to 5000 words.

Review Article:

Document that analyzes and integrates the results of published or unpublished research in a specific topic related to the progress and developmental trends in science. This category includes systematic reviews, meta-analysis and meta-synthesis, which are always structured with introduction, methodology, results and discussion. It must contain at least 50 references; its length should be between 3000 and 4000 words in the main text, excluding title, abstract, references, tables and figures. It can have a maximum of 5 tables or figures.

Short Article (Short Communication):

Brief divulgation of original investigation about scientific issues of interest to the community, including epidemiological studies and outbreak preliminary results. These must include a non-structured abstract of 150 words maximum. Its length should be between 1000 and 1500 words in the main text, excluding title, abstract, abstract, references, tables or figures. It can have up to 2 tables and / or figures.

Clinical or important in public health case report:

Clinical cases of diseases that highlight some particular point or a special finding of the same, with a brief review of relevant literature. It is suggested that authors check, before submitting their article, if the case fully accomplishes the requirements of the CARE guidelines (The CARE Guidelines: Consensus-based Guideline Development Clinical Case Reporting, available on <http://www.equator-network.org/>). Papers that obviate totally or partially that guideline would be automatically rejected. In this categorie are included report of fact of importance in public health. Its length should be between 1000 and 1500 words in the main text, excluding title, abstract, abstract, references, tables or figures. It can have up to 2 tables and/or figures.

Topic Review:

Critical review of the literature on a particular topic. This kind of paper will be requested directly by the Editorial Committee to renowned authors in the field. As a general rule, there will not be accepted any subject reviews sent autonomously by the authors; however, Editorial Board accepts suggestions for topics from the authors, who may send a letter indicating the importance of the issue for all health professionals as a whole, and not just for a specific profession or discipline. It should include abstract, introduction and subtitles related to the topic. Including tables and figures is encouraged. Its length should be between 3000 and 4000 words in the main text, excluding title, abstract, abstract, references, tables or figures. It can have a maximum of 5 tables and/or figures.

Letters to the Editor:

Critical or analytical positions about documents published in the Journal that according to the Editorial Board are important for the discussion of a topic by the scientific community of reference. Its maximum length is 500 words and should not have tables and/or figures.

Essays:

Literary, philosophical or scientific manuscript that supports the author's opinion on a specific topic of current interest. It will be requested directly by the Editorial Board to renowned authors in the field. As a general rule, there will not be accepted any subject reviews sent autonomously by the authors; however, Editorial Board accepts suggestions for topics from the authors, who may send a letter indicating the importance of the issue for all health professionals as a whole, and not just for a specific profession or discipline. Its length should be between 2000 and 3000 words in the main text, excluding title, abstract, references, tables or figures. It can have up to 2 tables and/or figures.

Technical Note:

Describe in detail a new laboratory technique or modifications to one previously established, emphasizing on the advantages of the developed procedure or innovation. Its length should be between 1000 and 1500 words in the main text, excluding title, abstract, references, tables or figures. It can have up to 2 tables and/or figures.

2.2 Preparation of Manuscripts

General: If possible, authors should consult a recent issue of the magazine to see the style of the publications in this journal. Each paper (including references, tables, figures, etc.) will be pages-listed and prepared in letter paper size, single-sided, black ink, Times New Roman 12-point, 1.5 interlining spacing and 3 cm in margins (additional information for the preparation of manuscripts are available in: the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) in <http://www.icmje.org/> and the http://journal.paho.org/index.php?C_ID=112).

Document Organization: Main page, abstract and key words in Spanish, abstract and English keywords, text, acknowledgments, ethical considerations, conflict of interest, references, tables and legends, figures and legends, illustrations, abbreviations and units of measurement.

2.2.1 Main Page

Includes title and authors' names. Title will be written in Spanish or Portuguese and English; it clearly describes the content of the article and must not use abbreviations with a maximum of 15 words.

Authors are listed in the order they appear in the publication. Authors must provide full name, highest academic degree,

professional title, institutional affiliation, address, telephone, fax and email. Information about each paper will be sent to the correspondence author who is responsible for corrections and reviewing changes. Salud UIS strictly follows Vancouver rules for authorship; so, all who are listed as authors must have had significant contribution in: 1) the conception and designing of the study or collection of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for a substantial part of its intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. All three requirements must be fulfilled together. Support activities such as fundraising or collecting data, or general supervision of the research group does not justify authorship.

It must also include the category to which the manuscript belongs, the name of at least three possible reviewers (institution and email address), and a note on the support received from individuals or public or private institutions for the study. The list of possible reviewers does not necessarily mean that they are going to be contacted to review the document.

2.2.2 Summary and Keywords in English and Spanish

Summary will be structured and will have a maximum of 250 words (150 words for reviews and short articles). It will include introduction and study objectives, methodology, results and conclusions. It will not use abbreviations or references. Keywords will be written at the end of each summary and will be 3-7 terms (see Health Sciences Descriptors [DeCS] in <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm> and Medical Subject Headings [MeSH] of Index Medicus at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>). English abstract should be a true copy of the one in Spanish.

2.2.3 Text

Text of full papers should be subdivided into IMR&D format: introduction, methodology, results and discussion. If this is the description of clinical events, the sequence will be introduction, case report (s) and clinical discussion. For short communications will be a diffuse IMR&D format, but their sequence is followed in the text.

2.2.4 Acknowledgements

Short and concise, including only those strictly and necessary. It is need to be send written permission of people who will be credited by name in this section. Authors must also give credit to the funding agencies and institutions involved in the studies.

2.2.5 Ethical Considerations

For studies in humans and experimental animals, authors must demonstrate that the research was performed with the approval of the Ethics Committees of the respective institutions.

2.2.6 Conflict of Interest

A conflict of interest exists when the integrity of a research, can be influenced by a secondary interest, either by family or emotional ties, political or national affinity, economic interest or any other connection. It is important for authors to disclose whether it is or it is not a conflict of interest in their work.

2.2.7 References

References will be placed numerically in super index inside the text according to the sequence of appearance using Arabic numerals without parenthesis. Websites references are not accepted. There should be only citation when a quote appears in the text. Non-published articles must not be cited unless they have already been approved for publication using the expression "in press". These references should follow the Vancouver citation style as described below. Authors are invited to review the appropriateness of referencing articles published in Latin American journals including Salud UIS. At the end of each reference the DOI (Digital Object Identifier) of the publication must be included.

2.2.7.1 Papers

It must include first surname and initials of both forename and middle name of each one of the authors, full title, abbreviated title of the journal, publication year, volume and first and last page. Abbreviation of the names of the magazines must follow rules laid by the Medicus Index and/or Biological Abstracts. It must only include the names of six authors, should there be more than 6 authors please use the abbreviation "et al" after the sixth name. i.e: López NA, Naranjo JA, Cruz JA. The presentation and use of height and weight. *N Engl J Med* 1996; 21: 235-46. DOI: <http://dx.doi.org/xx.xxxx/xxxxxxx.vxxnxx-xxxxxxx>.

2.2.7.2 Books

It must include the first surname and initials of the names of each one of the authors or editors, title of the book, edition number, place, editorial company, date and pages when necessary. i.e: Jiménez SA. Interpretación clínica del electrocardiograma. 3ra edición. Bucaramanga: Publicaciones UIS, 1995: p. 87

2.2.7.3 Book chapters

Núñez CJ, Bernal LA. Nutritional assessment. In: Hendricks KM, Walker WA, eds. Manual of pediatric nutrition. 2nd edition. Santafé de Bogotá: Academic Press, 1993. p. 1-58. Data that is found in the tables or figures will not be repeated in the text.

Finally, the discussion will emphasize the significance of the new information and its relation to existing knowledge and the conclusions and projections for future research. Only unavoidable citations should be included. Relate the

conclusions with the goals of the study, avoiding statements and conclusions not articulated with the results.

2.2.8 Tables and figures

Tables will be cited in the text with Arabic numerals in order of appearance. They will be presented separately at the end of the document identified by the same number, with no vertical lines. They will have a short title and should explain themselves, not duplicate the text. Abbreviations used in the headings will be explained in the footnote of the table and will be identified with super index lowercase letters (a, b, c). If one table uses more than one page, it should be continued in separate individual pages, keeping the same size of the pages. Figures, photos and drawings, will be in high resolution and cited in the text in order of appearance. They will be print in black and white on glossy paper. JPG files will be accepted. Minimum resolution should be 300 dpi with a minimum size of 15 cm width. Figures must be organized separately with their respective legends. For colorful photographs, authors assume additional printing costs. It is important to place the maximum zoom possible.

2.2.9 Abbreviations and Units of Measure

Abbreviations must be preceded of their expanded form and must be quoted in parenthesis the first time they are used. Weight, height, length, and volume must be presented in metric unites (international system). Measurement units in the international system do not have plurals or punctuation. Decimals must be stated by a "," (comma) and percentages must be places after the numbers without space.

2.3 Submission of Manuscripts

Manuscripts will be sent with a letter signed by all participating authors stating their acceptance to the content, organization and presentation. Authors must specify that the manuscript has not been published before, has not been sent and will not be sent for publication to other national or international journal, while it is under review and decision by Salud UIS' Editorial Board. The letter should provide full details of the corresponding author (address, phone, fax, email, affiliation). Manuscripts must be submitted via OJS platform through the url: <http://revistasaluduis.uis.edu.co>, registration and login are required to submit an article at the platform, when do the register please tick the reader and author roll <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/user/register>. If the platform presents any technical issue, the document can be send trough the follow e-mail address: rev.saluduis@gmail.com saluduis1@uis.edu.co

The "Transfer of Copyright" agreement must be signed by all the authors and attached to the document.

2.4 Selection of Manuscripts

Papers will be reviewed by the Editorial Board in order to ensure that its content is appropriate for the journal and meets editorial standards, while respecting the right of

confidentiality of authors, reviewers and editors. If this happens, they will be returned to author (s) for corrections, if it is the case, before sending it to academic peers. Between the submitting confirmation by Salud UIS and the verification of the contents, may elapse between two and three weeks. Each work will be reviewed by the Editorial Board to assess proper reporting of health research studies, Enhancing the Quality and Transparency Of health Research (EQUATOR) Guidelines (<http://www.equator-network.org/> available) will be implemented. Authors are encouraged to review the most appropriate study design guide to ensure they have all the elements required for a good report.

Salud UIS takes in the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) for the detection and management of suspected plagiarism in a submitted manuscript. It is understood that authors that send their article to the journal, authorize it to be analyzed by specialized software for potential unoriginal contents or text repetition from other publications. (Appendix 1)

Afterwards, papers will be sent to at least two referees. The review of manuscripts is done through a process of peer review by the method "double blind". Each referee will issue a concept based on the evaluation criteria: relevance, actuality, interdisciplinarity significance, academic strength and conceptual level. The results of referees' assessments will assist the Editorial Board for the final concept, which can be: accepted, requires minor changes, requires major changes or rejected. From the time of submitting confirmation and the issue of the concept, may last an average of six months.

The concept will be sent to the authors who will reply item by item and incorporate the respective modifications of the text. A period of four weeks will be allowed for this. If an answer is not received by the end of this period, the article will be automatically withdrawn.

2.5 Publication of manuscripts

Authors should submit the manuscript (with figures and tables) and a declaration signed by all the authors, with the title of the paper confirming that: the contained data is exact; all of the authors have contributed enough to the work and are prepared to assume the responsibilities implied by its publication; the text submitted has not been partially or fully published, and it is not currently being submitted for publication in any other place.

Once the concept of the evaluators is received, the form of the text will be reviewed and it will be sent to press. After the text has been edited and the text has been corrected, the first draft of the printable edition will be sent to the authors for errors corrections; substantive changes will not be accepted. Files with the respective corrections should be sent to the journal the day after receipt. Once the journal has been published, the authors have the right to receive two copies including delivery costs.

3. Subscription

UIS Bookstore, Ciudad Universitaria, Bucaramanga. Subscribe for digitally editions through free registration at <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/user/register>

4. Printings and reproduction

Partial or full reproduction of the papers is authorized for academic purposes if is provided the credit to the source.

Correspondence

Universidad Industrial de Santander, Health Faculty, Carrera 32 No. 29-31. Roberto Serpa Flórez Building. Office: 104 Tel: 6344000 Ext: 3210 Bucaramanga. Colombia. <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis>
E-mail: saluduis1@uis.edu.co, rev.saluduis@gmail.com



Confía en 4-72,
el servicio de envíos
de Colombia

Línea de atención al cliente:
(57 - 1) 472 2000 en Bogotá
01 8000 111 210 a nivel Nacional

.....
www.4-72.com.co