

Perfil de sensibilización a aeroalérgenos en pacientes del cantón Portoviejo Manabí-Ecuador*Aeroallergens sensitization profile in patients of canton Portoviejo, Manabí-Ecuador*Jorge Cañarte Alcívar¹ Diana Callejas de Valero^{2*}Johan Urdaneta Bracho³ Ana Alcívar Míeles⁴Andrea Intriago Santana⁵**Resumen**

Se determinó el perfil de sensibilización a aeroalérgenos más comunes en la población de Portoviejo, durante el periodo noviembre 2017 - noviembre 2018. Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, de carácter retrospectivo y corte transversal, cuyos resultados se obtuvieron de la base de datos del Laboratorio Gamma de la ciudad de Portoviejo. La muestra poblacional estuvo conformada por 112 pacientes que se realizaron el test de RAST, RIDA qLine® Allergy de alérgenos inhalantes. Los resultados obtenidos muestran que el 63,4 % presentó algún tipo de sensibilización. La mayoría de estos casos se produjeron durante el verano (96 %), en total fueron 19 aeroalérgenos que produjeron dicha sensibilización, siendo los de mayor frecuencia, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, seguido por polen, donde se destacaron el centeno, roble y mezclas de hierbas, con animales y hongos. Se demostró que en adultos y tercera edad existe una mayor frecuencia de sensibilización al polen de centeno comparados con los ácaros domésticos, mientras que en rango de edad infantil a adulto joven se encontró un predominio de sensibilización a ácaros de la familia *Dermatophagoides*.

Palabras clave: sensibilización; aeroalérgenos; RAST; alergia; mastocitos.

Abstract

The profile sensitization to common inhalant allergens in the town of Portoviejo, during the period November 2017 to November 2018 was determined. this research observational considered transverse description and retrospective, which was carried out by collecting laboratory data Gamma Portoviejo city. The sample consisted of 112 patients test RAST were performed, RIDA qLine® Allergy inhalant allergens. The results obtained showed that 63,4 % had some awareness. These same patients showed a higher frequency of sensitization of 96 % in the summer, within aeroallergens producing such sensitization was counted with 19 main aeroallergens, being the highest frequency, *Dermatophagoides farinae*, and *Dermatophagoides pteronyssinus*, followed by pollen where rye, oak and herbal mixtures were highlighted, ending with animals and fungi. It was shown that in adults and the elderly, there is a higher frequency of sensitization to rye pollen compared to domestic mites, while in the infant to young adult age range, a predominance of sensitization to mites of the *Dermatophagoides* family was found.

Keywords: sensitization; aeroallergens; RAST; allergy; mast cells.

*Dirección para correspondencia: diana.callejas@utm.edu.ec

Artículo recibido el 09-06-2021 Artículo aceptado el 14-09-2021 Artículo publicado el 28-02-2022

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

¹ Universidad Técnica de Manabí, Investigador Titular, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Biológicas, Portoviejo, Manabí, Ecuador, jorge.canarte@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0003-3364-0306>

² Universidad Técnica de Manabí, Investigador Titular, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Biológicas, Portoviejo, Manabí, Ecuador, diana.callejas@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0002-7864-5357>

³ Universidad Técnica de Manabí, Investigador Titular, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Biológicas, Portoviejo, Manabí, Ecuador, johan.urdaneta@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0001-8652-219X>

⁴ Universidad Técnica de Manabí, Aspirante a Investigador, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Biológicas, Portoviejo, Manabí, Ecuador, aalcivar4771@utm.edu.ec

⁵ Universidad Técnica de Manabí, Aspirante a Investigador, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Biológicas, Portoviejo, Manabí, Ecuador, aintriago8701@utm.edu.ec

Introducción

Las enfermedades alérgicas constituyen un grupo de padecimientos muy frecuentes. Se estima que el 30 a 40 % de la población mundial se encuentra afectada por alguna de ellas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) millones en el mundo sufren rinitis alérgica y 300 millones padecen de asma, enfermedades que afectan notablemente la calidad de vida de los individuos que la padecen y de sus familiares generando un impacto negativo en el bienestar socio-económico de la sociedad¹. Las enfermedades alérgicas pueden ser de naturaleza local y/o sistémicas, se originan por una respuesta exagerada del sistema inmunitario a alérgenos ocasionando la activación de la línea celular de los linfocitos Th2, estimulando así una respuesta humoral con la producción de citocinas inflamatorias cuyo resultado será una elevación de los niveles de anticuerpos específicos de la clase IgE. El diagnóstico de este tipo de enfermedad se realiza mediante una historia clínica detallada, examen físico completo y pruebas de laboratorio complementaria, como la IgE total, pruebas cutáneas de Prick y el test de RAST o inmunoglobulina E específica que busca la cuantificación del nivel de IgE específico en sangre de una lista de alérgenos².

Los cambios climáticos, la industrialización, la regeneración urbana integral, los cambios en el entorno del hogar y factores genéticos favorecen al desarrollo de enfermedades alérgicas como rinitis, asma, conjuntivitis, urticaria, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad a alimentos y anafilaxia^{2,3}. Las fuentes sensibilizantes pueden variar entre las regiones geográficas estudiadas, y su identificación permite dirigir medidas de manejo efectivas como la prevención y la inmunoterapia.

En Ecuador existe conocimiento sobre la prevalencia de ciertas enfermedades alérgicas y la importancia de tratarlas con el fin de mejorar la calidad de vida de la población que la padece, sin embargo, no se cuenta con información suficiente acerca de estudios que relacionen la prevalencia de atopia con los alérgenos más comunes por áreas geográficas determinadas o los factores que la causen. En tal sentido, en esta investigación se determinó el perfil de sensibilización a aeroalérgenos más comunes en la ciudad de Portoviejo de la provincia Manabí.

Metodología

Se trata de una investigación observacional, descriptiva, retrospectiva de corte transversal. La muestra estuvo conformada por 112 expedientes clínicos de individuos con historia de alergias, en un rango de edad comprendido entre menores de un año hasta 65 años, quienes se realizaron pruebas de alergias en un laboratorio de referencia en la ciudad de Portoviejo-Manabí, durante el periodo noviembre 2017 - noviembre 2018. Los resultados de la presente investigación fueron obtenidos de la base de datos existente mediante el panel de IgE específica. El test de RAST RIDA qLine® Allergy Panel 2(r-biopharm), consiste de un inmunoensayo enzimático sobre una membrana de nitrocelulosa para la detección cuantitativa de anticuerpos IgE alérgeno-específicos en el plasma y suero humano. Se garantizó la confidencialidad de la identidad de pacientes y los resultados obtenidos de los mismos, siguiendo los criterios bioéticos⁴.

En la Tabla 1 se muestran los datos numéricos dentro de los resultados del test de RAST y la secuencia de datos establecida.

Tabla 1. Grado de sensibilización del test RAST

Grado de sensibilización	Nivel (IU/mL)
0	0,00 – 0,34 Escaso
1	0,35 – 0,69 Bajo
2	0,70 – 3,49 Aumentado
3	3,50 – 17,49 Muy aumentado
4	17,50 – 49,99 Alto
5	50,00 – 99,99 Muy alto
6	< 100,00 Extremadamente alto

Para la tabulación de los resultados en frecuencias relativas y realización de las figuras se utilizó el programa *Microsoft Excel*, mientras que, para el análisis estadístico, se implementó el programa *Graph pad InStat3*⁵, ANOVA de una vía con la prueba de Tukey Kramer para múltiples comparaciones tomando como nivel de significación estadística $p < 0,05$.

Resultados y discusión

De los 112 pacientes que se realizaron el test de alérgenos, 71 (63,4 %) personas presentaron grado de sensibilización a aeroalérgenos, de los cuales 45 (63,4 %) corresponden al sexo femenino. Durante las dos estaciones climatológicas que tiene la provincia, verano e invierno⁶, la mayor parte de las sensibilizaciones se dieron en la época de verano (96 %).

Es conocido que las condiciones ambientales determinan la proliferación del polen y la germinación de esporas de hongos en la atmósfera⁷. En verano, los aumentos de temperaturas provocan un adelanto de la floración de algunas especies primaverales¹², y además existe una gran disponibilidad de sustratos, estas condiciones favorecen la germinación de los alérgenos en el ambiente prolongando así su estación polínica⁸⁻¹¹. De igual forma, se ha reportado que el aumento del CO₂ atmosférico favorece la actividad biológica de las plantas, lo cual influye positivamente en la polución ambiental sobre el carácter alérgico del polen¹³. En tal sentido, estos factores pueden ser los responsables de una mayor sensibilización a aeroalérgenos en la población estudiada durante la época del verano.

En la Figura 1, se observa que los grupos etarios de mayor prevalencia a aeroalérgenos fueron los adultos jóvenes, seguidos de escolares y adultos, y no presentaron diferencias significativas entre ellos ($p > 0,05$). Por otra parte, en los adultos jóvenes cuando se compara con el resto de los grupos etarios estudiados (infantes, adolescentes y tercera edad), sí hubo diferencias significativas ($p < 0,001$).

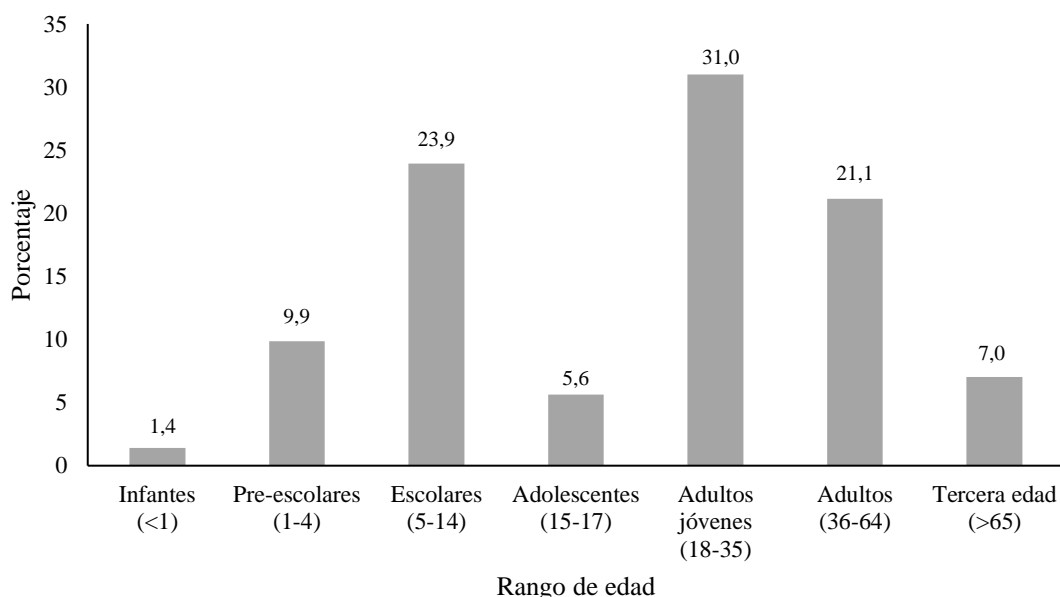


Figura 1. Sensibilización a aeroalérgenos por grupo etario.

Al analizar los datos sociodemográficos de los pacientes, la edad ha sido considerada un factor que pudiera condicionar la sensibilización a aeroalérgeno. En el presente estudio se observó un aumento significativo de la sensibilización a alérgenos en los adultos jóvenes, cuando se compara con el resto de los grupos de edades. En infantes, es usual que se inicie con una alergia en la piel durante la lactancia, y en edad preescolar se presenta con enfermedades como asma y rinitis, este proceso denominado “marcha alérgica” es la ruta que recorre el enfermo atópico durante la evolución

cronológica de sus enfermedades alérgicas; y se manifiesta en aquellos individuos que teniendo una base genética de herencia atópica, se ponen en contacto con sustancias externas que actúan como alérgenos, desencadenando una respuesta inmunitaria alterada con activación de la línea celular de linfocitos colaboradores Th2, produciéndose citocinas inflamatorias que estimularán una respuesta humoral con altos niveles de anticuerpos específicos de la clase IgE, perpetuando las manifestaciones clínicas de inflamación crónica y recurrente en los sitios de contacto con los alérgenos¹⁴.

En la Figura 2 se presentan los principales aeroalérgenos determinados, según su origen se clasifican en, Ácaros: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*; Polen: mezcla de hierbas, llantén menor, artemisa, aliso, avellano, abedul, centeno y hierbas; Animales: cuy, pelo de gato, pelo de perro, caspa de caballo y conejo; Hongos: *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum* y *Alternaria Alternaria*.

De todos los alérgenos estudiados los más prevalentes fueron: ácaros *Dermatophagoides farinae*, (20,9 %) y *Dermatophagoides pteronyssinus* (16,8 %), seguido por el polen donde se destacaron el centeno (12,3 %), roble (8,6 %) y mezclas de hierbas (8,6 %), mientras que los aeroalérgenos provenientes de animales, fue el conejo quien obtuvo una mayor frecuencia (8,6 %) y, por último, dentro de los hongos fue *Penicillium notatum* (1,6 %).

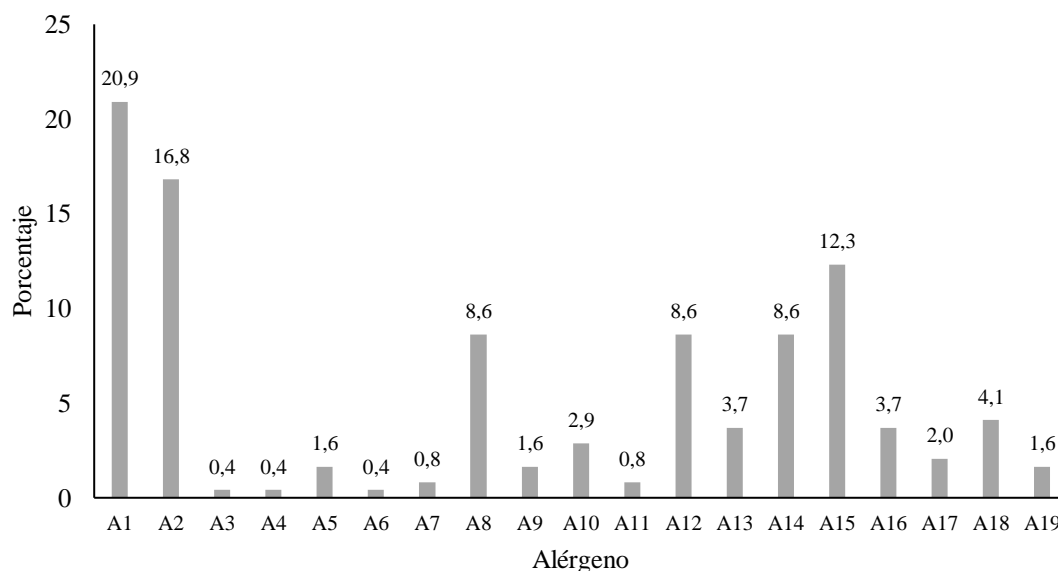


Figura 2. Principales aeroalérgenos detectados. (A1: D. farina; A2: D. pteronyssinus; A3: *Aspergillus fumigatus*; A4: *Cladosporium herbarum*; A5: *Penicillium notatum*; A6: *Alternaria Alternaria*; A7: Caspa de Caballo; A8: Conejo; A9: Cuy; A10: Pelo de gato; A11: Pelo de perro; A12: Roble; A13: Llantén Menor; A14: Hierbas; A15: Centeno; A16: Avellano; A17: Artemisa; A18: Aliso; A19: Abedul).

En los adultos y tercera edad se observó una mayor frecuencia de sensibilización al polen de centeno (extradomiciliarios) en comparación a los ácaros domésticos, mientras que desde la edad infantil hasta adulto joven se encontró un predominio de sensibilización a ácaros de la familia *Dermatophagoides* y una menor frecuencia de sensibilización al polen. El *Dermatophagoides* spp. es un alérgeno no estacional (perenne) y estos hallazgos son aceptables tomando en cuenta las características climáticas y geográficas de la provincia de Manabí, lo cual favorece el desarrollo y presencia de ácaros del polvo.

Estudios realizados en México en el año 2017¹⁵ y en Portugal en el año 2018¹⁶ coinciden que los ácaros de polvos caseros como el *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*, constituyen a los alérgenos más prevalentes en la población preescolar, escolar y adolescentes,

disminuyendo significativamente su frecuencia hasta la vida adulta. La manifestación de sensibilización en la edad temprana, pudiera deberse a la prolongada estancia de esta población en el hogar haciéndolos más sensibles a los alérgenos intradomiciliarios que a los del exterior, como es el caso del polen. Se señala que la sensibilización a los pólenes es más frecuente en adultos debido a su contacto con antígenos extradomiciliario. Las especies ácaros pueden variar según las diferentes zonas climáticas¹⁵. Los niveles de los ácaros del polvo doméstico varían con el clima, estación del año y tipo de muebles, pero el factor que más influye en el crecimiento de los ácaros es la humedad. Los pacientes asmáticos alérgicos a los ácaros que viven en casas que disponen de condiciones propicias para el crecimiento de los ácaros (muebles tapizados, ropa de la cama, alfombras, moquetas, entre otros) presentan un mayor riesgo, especialmente si residen en climas húmedos, pues los ácaros proliferan en la ropa de la cama y en las alfombras, principalmente si la humedad de la casa se encuentra por encima del 55 %¹⁵.

En la Figura 3, se observa que los rangos de edades adultos y tercera edad, poseen una mayor prevalencia de sensibilización al polen de centeno en comparación a los ácaros domésticos, mientras que los rangos de edades, desde infantil a adulto joven, se encontró una prevalencia a ácaros *Dermatophagoides* spp. y un menor grado de sensibilización para el polen de centeno.

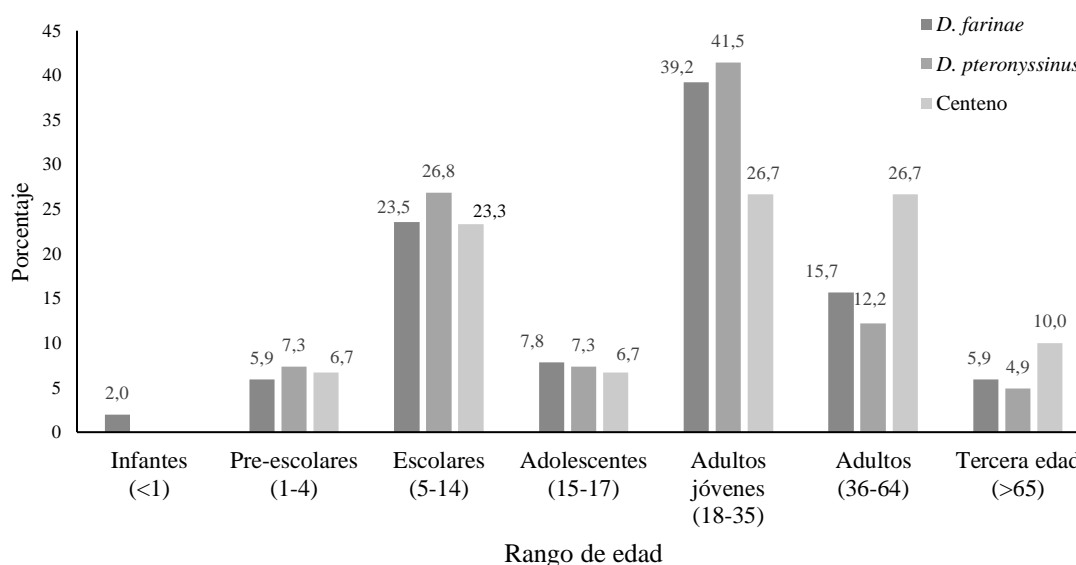


Figura 3. Sensibilización a aeroalérgenos por rango de edad.

En relación a la sensibilización a aeroalérgenos de animales, la mayor sensibilización se observó hacia el conejo, y no hacia los perros y gatos, como se esperaba, por ser mascotas domésticas. Este hallazgo sugiere una reactividad cruzada entre especies similares a ciertos aeroalérgenos. Desde hace algunos años se demostró que diferentes especies de animales pueden compartir proteínas, especialmente de la familia de las lipocalinas, por lo que pueden ocurrir fenómenos de reactividad cruzada entre las especies, similar a lo observado entre diferentes especies de ácaros y diferentes especies de granos de polen^{11,17,18}.

La Figura 4, describe la relación entre el grado de sensibilización y la presencia de aeroalérgenos. En este caso, el grado 1 presentó una mayor prevalencia de sensibilización (70 %) para el polen de centeno con respecto a los ácaros de polvo doméstico, mientras que en los grados de 2 a 6, la mayor sensibilización fue hacia los ácaros de polvos domésticos.

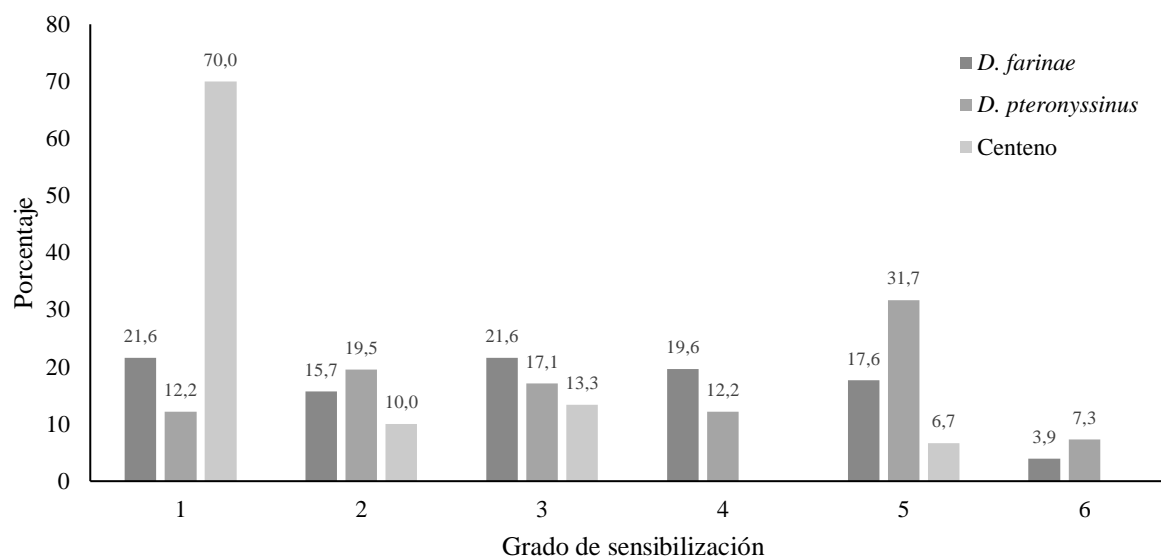


Figura 4. Grado de sensibilización a aeroalérgenos.

Existen diferentes estudios en Ecuador, Colombia, México y Venezuela que han descrito la prevalencia de sensibilización a alérgenos demostrándose una mayor frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos a *D. pteronyssinus* y *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides farinae* seguidos por los pólenes de gramíneas, pelo de gato, pólenes, pelo de perro, hongos, incluso cucarachas^{19,2,20}.

Se pone en evidencia que los insectos pueden causar de manera pasiva sensibilización a aeroalérgenos, debido a que sus escamas, pelos y materia fecal son transportados por el aire. Los síntomas respiratorios en individuos que ya tuvieron su primera fase de sensibilización, convirtieron a los alérgenos de ácaros en los inhalantes artrópodos más estudiados, observándose que la prevalencia de sensibilización por IgE hacia los ácaros del polvo casero (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides Type farinae* y *Blomia tropicalis*) puede variar según las áreas geográficas estudiadas y dependiendo de lo árido o húmedo que puedan ser los ambientes. Se ha descrito que en ambientes húmedos incluso 60 % de la población puede estar sensibilizada y en ambientes áridos puede llegar hasta un 5 %¹³.

Por todo lo anteriormente expuesto se observa la existencia de una gran variedad de alérgenos desencadenantes, lo cual ha ido aumentando la sensibilización a estos en los últimos años. No identificar de manera oportuna a los aeroalérgenos más comunes responsables de esta sensibilización puede ocasionar exacerbaciones de la sintomatología de las enfermedades alérgicas, originando un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, interfiriendo por lo tanto en sus actividades y ocasionando incluso alteraciones del sueño²¹.

Conclusiones

En esta investigación se determinó que más del 60 % de los pacientes presentaron sensibilización hacia algún tipo de aeroalérgeno. La mayoría de estos casos se produjeron durante el verano. La edad pudiera ser un factor significativo para la sensibilización a alérgenos, siendo los adultos jóvenes los que presentaron mayor grado de sensibilización a aeroalérgenos. En los adultos y tercera edad se observó una mayor frecuencia de sensibilización al polen de centeno en comparación con los ácaros domésticos, mientras que en la edad infantil a adulto joven se encontró un predominio de sensibilización a ácaros de la familia *Dermatophagoides*. En relación a la sensibilización a aeroalérgenos de animales, la mayor sensibilización se observó hacia el conejo, y no para los perros y gatos, como se esperaría por ser mascotas domésticas.

Agradecimiento

Los autores expresan su agradecimiento a Laboratorios Gamma Manabí - Ecuador, por su apoyo para la obtención de datos, y al Dr. Gilberto Vizcaíno por su colaboración en el análisis estadístico y revisión del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Libro Blanco sobre Alergia de la WAO. United Kingdom; 2011. Allergic Diseases as a Global Public Health Issue [Internet] 2011;1-26. Disponible en: https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WWBOA_Executive-Summary_Spanish.pdf
2. Ortega M, de la Hoz J, León D, Parra J. Prevalencia de sensibilización en pacientes pediátricos con sospecha o diagnóstico de enfermedad alérgica. Estudio Prespenal (1). Rev Med [Internet] 2014;36(3):234-246. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/106-4>
3. Tlachi-Corona L, Caballero-López CG, López-García AI, et al. Correlación entre la magnitud de la reactividad cutánea por punción y las concentraciones de IgE sérica específica a pólenes en pacientes con alergia respiratoria. Rev Alerg Mex [Internet] 2014;61(1):3-8. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v61i1.14>
4. World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Humanon. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> [consultada 2021.05.14]
5. GraphPad. Disponible en: <https://www.graphpad.com/>
6. Pourrut P. Los climas del Ecuador. Fundamentos explicativos. [Internet]. 1983;37 p. Disponible en: https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/divers11-10/21848.pdf
7. Kasprzyk I. Aeromycology-main research fields of interest during the last 25 years. Ann Agric Environ Med. [Internet] 2008;15(1):1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18581972/>
8. Gaspar-López A, López-Rocha E, Rodríguez-Mireles K, Segura-Méndez N, del Rivero-Hernández L. Prevalencia de polinosis en pacientes con asma, rinitis y conjuntivitis alérgicas en la zona sur del Distrito Federal, 2007-2013. Rev Alerg Mex [Internet]. 2014;61(3):147-152. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v61i3.39>
9. Fraj J. Alergia a hongos y asma grave. Med Respir [Internet]. 2009;1:1-4. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R8/R81-2.pdf>
10. Webwe R. Meteorologic variables in aerobiology. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2003;23(3): 411-22. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0889-8561\(03\)00062-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8561(03)00062-6)
11. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Clinical differences between children with asthma and rhinitis in rural and urban areas. Rev Colomb Med [Internet]. 2018;49(2):169-174. Disponible en: <https://doi.org/10.25100/cm.v49i2.3015>
12. Salinas JL. Mecanismos de daño inmunológico. Rev Méd Clín Las Condes [Internet]. 2012;23(4):458-463. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70336-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70336-X)
13. Sandí-Villalobos C, Jaikel-Viquez D, Riggioni-Cordero O. Análisis de las reacciones de hipersensibilidad tipo I a los lepidópteros nocturnos en una población alérgica costarricense. Rev Alerg Mex [Internet]. 2021;62(3):189-195. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v62i3.106>
14. Aviña Fierro AJ, Castañeda Gaytán D. Marcha alérgica: el camino de la atopia. Alerg Asma Inmunol Pediatr [Internet]. 2006;15(2):50-56. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2006/al062b.pdf>

15. Rojas-Méndez IC, Arana-Muñoz O, López-García AI, et al. Skin reactivity frequency to aeroallergens in patients with clinical symptoms of allergic disease. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2017;64(1):7-12. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v64i1.185>
16. Ferreira J, Costeira M, Rebelo A, Santalha M, Silva A, Costa A. Sensitization to dust and storage mites: the increasing prevalence of *Lepidoglyphus destructor*. *Nascer e Crescer* [Internet]. 2018;27(2):82-87. Disponible en: <https://doi.org/10.25753/BirthGrowthMJ.v27.i2.10447>
17. Sánchez J, Díez S, Cardona R. Frecuencia de sensibilización a animales en un área tropical. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2014;61(2):81-89. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v61i2.30>
18. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2011;22(5):454-461. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01197.x>
19. Valdivieso R. Aeroalérgenos en Rinitis Crónica y Asma Bronquial. *Rev Fac Cienc Med* [Internet]. 1989;14(1-4). Disponible en: https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/663
20. Ramírez J, Salas D, Borgues L, Bouchard M. Perfil de sensibilización a alérgenos inhalantes y alimentarios en pacientes del Instituto de Inmunología Clínica del Estado Mérida-Venezuela. *Av Biomed* [Internet]. 2014;3(3):129-135. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331334668003>
21. Yepes-Núñez J, Gómez C, Espinoza Y, Cardona R. Impacto de la inmunoterapia subcutánea con *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus* sobre la calidad de vida de pacientes con rinitis y asma alérgica. *Biomédica* [Internet]. 2014;34:282-290. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.1744>