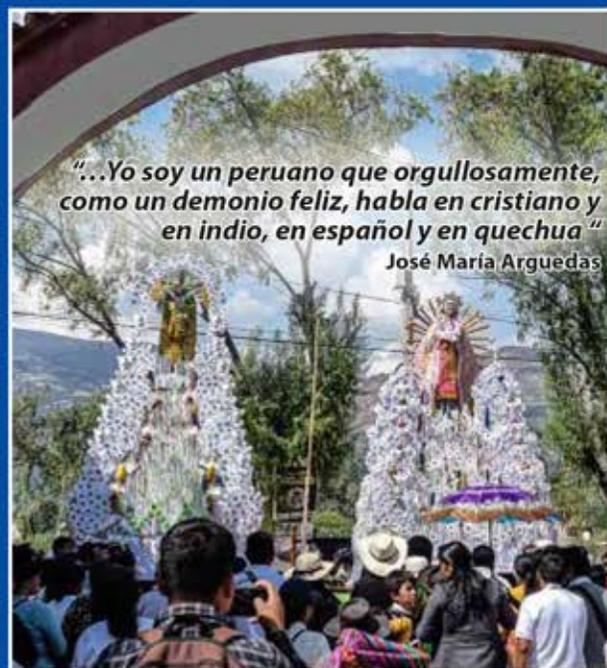


REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA



MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ

MINISTRO DE SALUD

César Henry Vásquez Sánchez

VICEMINISTRO DE SALUD PÚBLICA

Eric Ricardo Peña Sánchez

VICEMINISTRO DE PRESTACIONES Y ASEGURAMIENTO EN SALUD

Ciro Abel Mestas Valero

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Presidente Ejecutivo

Victor Javier Suárez Moreno

Gerencia General

Darwin Emilio Hidalgo Salas

Órgano de Control Institucional

Jefe de Órgano de Control Institucional

Enrique Moisés Taya Rutti

ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN INTERNA

Oficina de Administración

María Teresa Marengo Murga

Oficina de Gestión de Recursos Humanos

Betsy Lucia Morales Gonzalez

Oficina de Tecnologías de la Información y Comunicaciones

Javier Roger Raúl Vargas Herrera

Oficina de Asesoría Jurídica

Alcides Pelayo Chávarry Correa

Oficina de Planeamiento, Presupuesto y Modernización

Jorge Augusto Ayo Wong

ÓRGANOS DE LÍNEA

Dirección de Salud Pública

Javier Roger Raúl Vargas Herrera

Dirección de Laboratorios

Jessie Liddy Pari Colqui

Dirección de Investigación e Innovación en Salud

Leda Yamilée Hurtado Roca

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

Lely Del Rosario Solari Zerpa

ÓRGANOS DESCONCENTRADOS

Centro Nacional de Salud Pública

Luis Fernando Donaires Toscano

Centro Nacional de Alimentación, Nutrición y Vida Saludable

Walter Vilchez Dávila

Centro Nacional de Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud

Carlos Huamani Pacsi

Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud

Ana María Morales Avalos

Centro Nacional de Control de Calidad

Luis Enrique Moreno Exebio

Centro Nacional de Producción y Bienes Estratégicos de Salud Pública

Noemí Silvia Sarmiento Herrera



Portada.

El Perú es un país pluricultural –como lo precisó nuestro eximio novelista, José María Arguedas– por lo que es necesario contar con instrumentos de investigación adaptados a nuestra realidad concreta. La fotografía corresponde a una feria costumbrista en Maynay (Huanta, Ayacucho).

Fotografía de portada. Cortesía de César Cabezas

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA
Volumen 40 Número 3 Julio - Septiembre 2023

Director
César Cabezas Sánchez
Instituto Nacional de Salud

Editor General
Lely Solari Zerpa
Instituto Nacional de Salud

Editor Científico
Juan Pablo Aparco Balboa
Instituto Nacional de Salud

Editor Adjunto
J. Jhonnell Alarco
Instituto Nacional de Salud

Editor Adjunto
Jorge Alfredo Herrera Ruiz
Instituto Nacional de Salud

Editor Adjunto
Juan Rodrigo Vargas Fernández
Instituto Nacional de Salud

Comité Editor

Alonso Soto Tarazona
Hospital Nacional Hipólito Unanue, Perú

Edward Mezones Holguín
Universidad San Ignacio de Loyola, Perú

Max Carlos Ramírez Soto
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Akram Hernández Vásquez
Universidad San Ignacio de Loyola, Perú

César Gutiérrez Villafuerte
Universidad de Piura, Perú

Larissa Otero Vegas
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Hugo Arroyo Hernández
Organización Panamericana de la Salud, Perú

Oswaldo Salaverry García
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú

Roger Vladimír Araujo Castillo
Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Perú

Percy Mayta Tristán
Universidad Científica del Sur, Perú

Javier Vargas Herrera
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú

Ericson Leonardo Gutierrez Ingunza
Instituto Nacional de Salud, Perú

Consejo Consultivo

Renato Alarcón Guzmán
Academia Nacional de Medicina, Perú

Axel Kroeger
Organización Mundial de la Salud, Suiza

Jan Félix Drexler
Universitätsklinikum Bonn, Alemania

Jorge Alarcón Villaverde
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú

Juan E. Mezzich
New York University, New York, EE.UU.

Steev Orlando Loyola Sosa
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Heriberto Fernández
Universidad Austral de Chile, Chile

Theresa J. Ochoa
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Reneé Pereyra-Elías
University of Oxford, Oxford, Reino Unido

Michael Knipper
Justus Liebig University Giessen, Giessen, Alemania

Marilina Santero
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Buenos Aires, Argentina

Coordinación Administrativa

Leda Yamilée Hurtado Roca
*Dirección de Investigación e
Innovación en Salud*

Asistente Editorial

Bertha Huarez Sosa
Instituto Nacional de Salud

La *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* (Rev Peru Med Exp Salud Publica) es el órgano oficial de difusión científica del Instituto Nacional de Salud (INS), Lima, Perú; es una publicación de periodicidad trimestral y tiene como objetivo la publicación de la producción científica en el contexto biomédico social, especialmente los aportes prácticos con el fin de contribuir a mejorar la situación de salud del país y de la región, además, propicia el intercambio con entidades similares en el Perú y en el extranjero, a fin de promover el avance y la aplicación de la investigación y la experiencia científica en salud.

La *RPMESSP* recibe contribuciones inéditas como artículos originales, de revisión, originales breves, reportes de caso o cartas al editor, las cuales son revisadas por expertos (pares) nacionales como extranjeros que han publicado investigaciones similares, estos opinan en forma anónima sobre la calidad y validez de sus resultados. El número de revisores depende del tipo de artículo. El tiempo de revisión demora en la mayoría de los casos entre dos a cuatro meses según la celeridad de los revisores y autores.

La *RPMESSP* no se hace responsable de las opiniones vertidas por los autores de los artículos publicados.

Todos los derechos quedan reservados por el Instituto Nacional de Salud. Cualquier publicación, difusión o distribución de la información presentada queda autorizada siempre y cuando se cite la fuente de origen.

La *RPMESSP* está indizada o resumida en:

Academic Search Complete:	Grupo EBSCO
ALICIA:	Acceso Libre a Información Científica para la Innovación (CONCYTEC)
DOAJ:	Directory of Open Access Journal
EMBASE:	Excerpta Medica Database / Elsevier B.V.
HINARI:	Health Internet Network Access to Research Initiative
IMBIOMED:	Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas
LATINDEX :	Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas en América Latina, el Caribe, España y Portugal.
LILACS:	Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud
LIPECS:	Literatura Peruana en Ciencias de la Salud
MEDLINE:	Index Medicus / U.S. National Library of Medicine
RedALyC:	Red de revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
REPIDISCA:	Red Panamericana de Información en Salud Ambiental
SciELO Perú:	Scientific Electronic Library Online
SciELO Salud Pública:	Scientific Electronic Library Online Salud Publica - Bireme, Brasil.
SCOPUS:	Database of Abstracts and Citations for Scholarly Journal Articles.

Se distribuye gratuitamente y por canje, además, está disponible a texto completo en:
<https://rpmesp.ins.gob.pe>

© Copyright 2023 INS-Perú
Hecho el Depósito Legal en la
Biblioteca Nacional del Perú N.º 2000-2856

ISSN Versión impresa: 1726-4634
ISSN Versión electrónica: 1726-4642

Diseño y diagramación: Milagros Orejón Ortiz de Orué

Tiraje: 50 ejemplares
Impreso por: Solvima Graf S.A.C.
Jr. Emilio Althaus 406, Lima 15046
Septiembre 2023



Investigar para proteger la salud

Dirección: Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400. Lima 11, Perú.
Teléfono: (511) 748-1111 anexo 2122
Correo electrónico: rpmesp@ins.gob.pe
Página web: <https://rpmesp.ins.gob.pe>

CONTENIDO / CONTENTS

VOLUMEN 40 NÚMERO 3 JULIO - SEPTIEMBRE 2023

VOLUME 40 ISSUE 3 JULY - SEPTEMBER 2023

Editorial / Editorial

- **El control del tabaco en América Latina: logros, pendientes y nuevos desafíos**
Tobacco control in Latin America: achievements, gaps and new challenges
Andrea Alcaraz, Andrés Pichon-Riviere 264

Artículo original / Original article

- **Adaptación cultural al Quechua y análisis psicométrico del Patient Health Questionnaire (PHQ-9) en población peruana**
Cultural adaptation to Quechua and psychometric analysis of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in a Peruvian population
Julio Cjuno, Félix Julca-Guerrero, Yulisa Oruro-Zuloaga, Frinee Cruz-Mendoza, Admirson Aucatoma-Quispe, Heber Gómez Hurtado, Frank Peralta-Alvarez, Juan Carlos Bazo-Alvarez..... 267
- **Experiencias de usuarios y familiares sobre la atención recibida en centros de salud mental comunitaria de Lima y Callao durante la pandemia de la COVID-19**
Experiences of users and family members on the care received at community mental health centers in Lima and Callao during the COVID-19 pandemic
Noelia Cusihuaman-Lope, Ana L. Vilela-Estrada, Victoria Cavero, David Villarreal-Zegarra, Francisco Diez-Canseco..... 278
- **Neutralización del virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) por suero hiperinmune de llama (*Lama glama*) en cultivo de células Vero**
Neutralization of SARS-CoV-2 (lineage B.1.1) by hyperimmune llama (*Lama glama*) serum in Vero cell culture
Verónica Yaniro, Silvia Capristano, Henri Bailon, Juan Lévano, Marco Galarza, David García, Omar Cáceres, Carlos Padilla, Harrison Montejó, Paquita García, Mary Celis, Silvia Seraylan, Yessica Garayar, Miryam Palomino 287
- **Desarrollo y validación de un método de suspensión basado en células Vero para la detección del virus Zika**
Development and validation of a Vero cell-based suspension method for the detection of Zika virus
Dina Popuche, Alfredo Huaman, Steev Loyola, María Silva, Sarah A. Jenkins, Carolina Guevara..... 297

- **Noticias de suicidio en canales de televisión peruanos: evaluación del cumplimiento de las recomendaciones de la OMS para su notificación**
 Suicide news on Peruvian television channels: evaluation of compliance with WHO'S reporting recommendations
 Kelly Broncano-Rivera, Carlos H. Contreras-Pizarro, Rubén Valle307
- **Capacidad antioxidante *in vitro* del *Corryocactus brevistylus* (Sanky) y su efecto en la morfología del páncreas de ratas diabéticas inducidas con aloxano**
In vitro antioxidant capacity of *Corryocactus brevistylus* (sanky) and its effect on the pancreas morphology of alloxan-induced diabetic rats
 Liz Delia Arostegui-Faustino, Oscar Gustavo Huamán-Gutiérrez317
- **Actividad antiinflamatoria *in vitro* de *Plantago major* L. y *Piper aduncum* L. sobre la fosfolipasa A2 del veneno de la serpiente *Lachesis muta muta***
In vitro anti-inflammatory activity of *Plantago major* L. and *Piper aduncum* L. on phospholipase A2 from the venom of snake *Lachesis muta muta*
 Mirtha Yarleque-Chocas, Flor Dorregaray-Llerena, Armando Yarleque-Chocas, Celso Gonzales-Chavesta325

Original Breve / Brief Report

- **Evaluación del neurodesarrollo en niños con exposición intrauterina al virus del Zika: estudio observacional transversal**
 Developmental assessment of children with intrauterine exposure to Zika virus: cross-sectional observational study
 Victor H. Estupiñan-Perez, Angela M. Jiménez-Urrego, Freiser E. Cruz-Mosquera, Alejandro Botero-Carvajal333
- **Contenido de sodio en preparaciones de consumo frecuente fuera del hogar en tres zonas de Lima Metropolitana, Perú**
 Sodium content in commonly consumed away-from-home food in three areas of Metropolitan Lima, Peru
 Mayra Meza-Hernández, Rafael Durán-Galdo, Daniella Torres-Schiaffino, Lorena Saavedra-Garcia340
- **Genotipos de virulencia de *Helicobacter pylori* y su asociación con lesiones precursoras de malignidad gástrica y parámetros histológicos en pacientes colombianos**
Helicobacter pylori virulence genotypes and their relationship with precursor lesions of gastric malignancy and histological parameters in infected patients in Colombia
 Claudia Acosta-Astaiza, Alexis López-Sandoval, Juan Bonilla-Chaves, Anyi Valdes-Valdes, William Romo-Romero348

Sección especial / Special Section

- **Prioridades nacionales de investigación en salud bucal, Perú 2022-2026: proceso, experiencias y perspectivas**
 National priorities for oral health research, Peru 2022-2026: process, experiences and perspectives
 Adriana Echevarria-Goche, Gilmer Solis-Sánchez, Lesly V. Tuesta-Orbe, Christian Andamayo-Flores, Margot Vidal-Anzardo354

Reporte de caso / Case report

- **Enfermedades endocrinas asociadas a vacunación por la COVID-19: reporte de casos**
Endocrine diseases associated with COVID-19 vaccination: case reports
Alberto A. Teruya-Gibu, Percy Ortiz-Guerra, Abad A. Arzapalo-Poma.....364

Carta al editor / Letter to the Editor

- **El tamaño del empaque de las galletas ultraprocesadas evita que lleven octógonos a pesar de tener alto contenido de azúcar y grasas saturadas**
The size of the packaging of ultra-processed cookies prevents them from having octagons despite their high sugar and saturated fat content
Mayra Meza-Hernández, Kiomi Yabiku-Soto, Lorena Saavedra-Garcia, Francisco Diez-Canseco369
- **Cambios en el control glucémico antes y después de la cuarentena por la COVID-19**
Changes in glycemic control before and after COVID-19 quarantine
Javier R. Murillo-Valle, Juan L. Meza-Ponte372
- **Emergencia sanitaria por dengue en el Perú: necesidad de una asignación presupuestal acorde a la situación epidemiológica**
Dengue health emergency in Peru: need for a budget allocation in line with the epidemiological scenario
Nilthon Pisfil-Benites, Stalin Vilcarromero, Diego Azañedo374
- **Primera descripción de infección por el subcomplejo *Acinetobacter pittii* / *lactucae* en el Perú**
First description of an infection by *Acinetobacter pittii* / *lactucae* subcomplex in Peru
Carla Andrea Alonso, Jorge Choque-Matos, Fernando Guibert, Beatriz Rojo-Bezares, María López, Rocío Egoávil-Espejo, Patricia Gonzales, Carmen Valera-Krumdieck, María J. Pons, Yolanda Saénz, Joaquim Ruiz377

Instrucciones para la presentación de artículos / Instructions for manuscript submission..... 379

EDITORIAL

EL CONTROL DEL TABACO EN AMÉRICA LATINA: LOGROS, PENDIENTES Y NUEVOS DESAFÍOS

TOBACCO CONTROL IN LATIN AMERICA: ACHIEVEMENTS, GAPS AND NEW CHALLENGES

Andrea Alcaraz^{1,a}, Andrés Pichon-Riviere^{1,2,b}

¹ Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Evaluaciones Económicas, Buenos Aires, Argentina.

² Centro de Investigaciones en Epidemiología y Salud Pública - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CIESP-CONICET), Buenos Aires, Argentina.

^a Médica cardióloga, magíster en Efectividad Clínica; ^b médico, doctor en Salud Pública.

El tabaquismo es una de las grandes epidemias que ha perdurado desde el siglo XX. Como muchas epidemias, no es fácil de doblegar. A veces logramos detener su crecimiento, solo para descubrir que se ha vuelto endémica y difícil de erradicar. Además, se adapta y transforma, sorteando legislaciones, utilizando nuevas estrategias de marketing, con innovaciones como el cigarrillo electrónico, o avanzando sobre poblaciones que hasta hace poco se habían mantenido relativamente al margen, como las mujeres y los adolescentes. Como en cualquier epidemia, solo un conocimiento profundo nos permitirá desarrollar las herramientas para su erradicación definitiva. En esta editorial, repasamos que es lo que sabemos hasta ahora, que se ha hecho bien, lo que falta por hacer, y cuáles son los nuevos desafíos que deberemos enfrentar.

Lo que sabemos

El uso de tabaco causa más de 8 millones de muertes al año en todo el mundo, 7 millones por consumo directo y 1,2 millones por tabaquismo pasivo⁽¹⁾. Esto lo convierte en uno de los mayores desafíos para la salud pública. El tabaquismo es un factor de riesgo evitable que se asocia a numerosas enfermedades como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de pulmón y al menos otras 10 neoplasias⁽¹⁾.

En América Latina, es uno de los principales factores de riesgo de muerte y discapacidad, contribuyendo a la pobreza y ejerciendo una enorme carga económica a los sistemas de salud. Un estudio realizado en ocho países latinoamericanos que representan el 80% de la población de la región, estimó que el tabaquismo es responsable cada año de 351000 muertes, 2,25 millones de episodios de enfermedades relacionadas, 12,2 millones de años de vida saludable perdidos, 22800 millones de dólares en costos médicos directos, 16200 millones de dólares en pérdida de productividad y 10800 millones de dólares en costos de cuidadores. Estas pérdidas económicas representan el 1,4% del producto bruto interno agregado de los países de la región⁽²⁾.

Lo que estamos haciendo bien

La Región de las Américas registró una disminución de la prevalencia del consumo actual de tabaco, que pasó de 28% en el año 2000 al 16,3% en el 2020 aunque con una gran variabilidad desde un 29,2% de consumo en Chile a un 5,0% en Panamá⁽³⁾. Lamentablemente esta reducción no ha impedido que en América Latina, el consumo de tabaco haya avanzado entre las mujeres más rápidamente que en cualquier otra parte del mundo, reduciendo la brecha entre hombres y mujeres: la prevalencia es del 21,3% en hombres y del 11,3% en mujeres, en comparación con la prevalencia mundial de 36,7% hombres y 7,8% mujeres⁽³⁾.

Uno de los logros más destacados en la región es que casi todos los países latinoamericanos han ratificado el Convenio Marco para el Control del Tabaco de la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que demuestra un compromiso político importante para abordar el problema del tabaquismo.

Citar como: Alcaraz A, Pichon-Riviere A. El control del tabaco en América Latina: logros, pendientes y nuevos desafíos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):264-6. doi: [10.17843/rpmesp.2023.403.13284](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.13284).

Recibido: 14/09/2023

Aprobado: 20/09/2023

En línea: 27/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

Las medidas «MPOWER» establecidas por la OMS en 2008 para ayudar a los países a aplicar medidas bajo el Convenio Marco representan un conjunto integral de estrategias para abordar el control del tabaco a nivel global. Más del 70% de la población mundial, es decir, 5600 millones de personas, está cubierta por al menos una medida MPOWER al más alto nivel de cumplimiento, mientras que solo 4 países han alcanzado ya el paquete completo de medidas MPOWER ⁽¹⁾.

En la región de las Américas, se han experimentado avances significativos en la implementación de medidas MPOWER, con 26 de los 35 países que han logrado el mayor nivel de aplicación de al menos una medida, lo que equivale a una cobertura poblacional del 96% ⁽³⁾. En un hito notable en 2020, Sudamérica se convirtió en la primera subregión de las Américas en declararse libre de humo, lo que implica una prohibición total del tabaquismo en lugares públicos, entornos laborales cerrados y sistemas de transporte público ⁽³⁾. Se proyecta que, para el año 2025, la Región de las Américas alcance una prevalencia del consumo de tabaco del 14,9%, lo que la encamina a alcanzar la meta 5 del Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020, es decir, una reducción relativa del 30% en la prevalencia del consumo de tabaco entre personas de 15 años o más ⁽³⁾.

Lo que nos falta

Según el Informe sobre el control del tabaco para la Región de las Américas 2022 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), de los 35 países de la región únicamente 10 países cuentan con sistemas de vigilancia que proporcionan datos recientes, periódicos y representativos sobre el consumo de tabaco en adultos y jóvenes; 24 países han implementado medidas destinadas a proteger a la población de la exposición al humo de tabaco indirecto; tan solo 6 países ofrecen programas integrales para la cesación del tabaquismo; 22 países han adoptado advertencias gráficas grandes que informan sobre los peligros de fumar en los paquetes de productos de tabaco pero sólo Uruguay ha implementado el empaquetado plano; solo 9 países tienen prohibiciones totales sobre la publicidad, promoción y patrocinio de productos de tabaco; y únicamente 3 países aplican impuestos indirectos que representan el 75% o más del precio de venta minorista de los cigarrillos ^(1,3).

A pesar de los avances en la recopilación de datos sobre la prevalencia del tabaco, todavía enfrentamos desafíos importantes en la obtención de información detallada sobre el consumo de tabaco en subgrupos de población, como los jóvenes y las comunidades indígenas, y de datos discriminados por género y nivel de ingresos. Esta información es crucial para diseñar estrategias específicas que aborden las necesidades de estos grupos y reduzcan las disparidades en la prevalencia del tabaco.

La población joven (de 13 a 15 años) tiene patrones diferentes de uso siendo el consumo promedio del 11,3%,

superior al promedio mundial del 10,3%, llegando hasta el 25,3% en Dominica. El uso del cigarrillo electrónico es más frecuente en esta población con una enorme variabilidad entre los países ⁽³⁾.

Además, carecemos de datos actualizados sobre la exposición al humo de segunda mano en diversos entornos, lo que dificulta la evaluación precisa del impacto de las políticas de espacios libres de humo.

Queda una deuda pendiente a la hora de ampliar el acceso a servicios de cesación del tabaco, como líneas telefónicas de ayuda, medicamentos y terapias conductuales.

Debemos fortalecer las restricciones a la publicidad y promoción del tabaco, especialmente en línea y en las redes sociales, donde los jóvenes son especialmente vulnerables a la exposición a mensajes pro-tabaco.

A pesar de los aumentos en los impuestos al tabaco, los precios de los cigarrillos en la región siguen siendo relativamente bajos. Solo 3 países han alcanzado la meta mínima establecida por la OMS, a pesar de ser la medida más costo-efectiva del paquete MPOWER. Incrementar los impuestos de manera constante es una estrategia eficaz para desalentar el consumo de tabaco y generar ingresos para la atención médica y la prevención.

Un estudio realizado por universidades, ministerios y entidades académicas de ocho países de Latinoamérica estimó que la plena aplicación y cumplimiento de las cuatro estrategias: impuestos, empaquetado plano, prohibición de la publicidad y entornos libres de humo evitaría 271000, 78000, 71000 y 39000 muertes, respectivamente, en los próximos 10 años, y supondría un total de 93200 millones de dólares de beneficios económicos ⁽²⁾.

Por otra parte, hay escasa información a nivel global del impacto climático de los cultivos y desechos generados por el tabaco.

Nuevos desafíos

Diversas formas de consumir tabaco avanzan rápidamente a nivel mundial abarcando cigarrillos electrónicos, productos de tabaco sin combustión, puros, cigarrillos, narguiles, bidis, kreteks, cigarrillos mentolados y las formas de tabaco sin humo. Estos productos se asocian con diferentes problemáticas como la adicción a la nicotina, los carcinógenos y los problemas de salud. Los jóvenes son particularmente proclives a estas nuevas formas de consumo ⁽⁴⁾. La OPS advierte sobre la creciente disponibilidad y accesibilidad de productos de nicotina y tabaco novedosos y emergentes, lo que representa una amenaza significativa para los esfuerzos de control del tabaco. Además, alerta que la industria tabacalera emplea tácticas engañosas para atraer consumidores y expandir sus mercados. La OPS/OMS insta a los gobiernos a implementar regulaciones para prevenir que las personas no fumadoras comiencen a utilizar estos productos, evitar que

el consumo de tabaco vuelva a normalizarse en la sociedad y salvaguardar el bienestar de las generaciones venideras. En la actualidad, la venta de sistemas electrónicos de administración de nicotina está prohibida en siete países de las Américas, mientras que otros trece países han adoptado medidas parciales que limitan su uso, publicidad, promoción y patrocinio o requieren advertencias en el empaquetado de estos productos⁽³⁾. Lamentablemente, quince países aún no han establecido ningún marco regulador⁽³⁾.

En resumen, América Latina ha avanzado significativamente en el control del tabaco, pero aún enfrenta desafíos importantes. Es fundamental seguir recopilando datos precisos, abordar las desigualdades en el consumo de tabaco y fortalecer las políticas y programas existentes. El tabaquismo es un enorme problema de salud pública, y requiere un compromiso continuo de gobiernos, organizaciones de salud y la sociedad en su conjunto para reducir su impacto en nuestra región.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: protect people from tobacco smoke [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citado el 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/372043>.
2. Pichon-Riviere A, Bardach A, Rodríguez Cairoli F, Casarini A, Espinola N, Perelli L, *et al*. Health, economic and social burden of tobacco in Latin America and the expected gains of fully implementing taxes, plain packaging, advertising bans and smoke-free environments control measures: a modelling study. *Tob Control*. 2023 May 4;tc-2022-057618. doi: [10.1136/tc-2022-057618](https://doi.org/10.1136/tc-2022-057618).
3. Organización Panamericana de la Salud. Informe sobre el control del tabaco en la Región de las Américas 2022 [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.37774/9789275325896>.
4. Emerging & alternative forms of tobacco [Internet]. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021 [citado el 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/tobacco/Pages/Alternative-Forms-of-Tobacco.aspx>

ARTÍCULO ORIGINAL

ADAPTACIÓN CULTURAL AL QUECHUA Y ANÁLISIS PSICOMÉTRICO DEL PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE (PHQ-9) EN POBLACIÓN PERUANA

Julio Cjuno^{1,a}, Félix Julca-Guerrero^{2,b}, Yulisa Oruro-Zuloaga^{3,c},
Frinee Cruz-Mendoza^{4,d}, Admirson Aucatoma-Quispe^{5,e}, Heber Gómez Hurtado^{6,7,f},
Frank Peralta-Alvarez^{8,g}, Juan Carlos Bazo-Alvarez^{9,10,h}

¹ Universidad Cesar Vallejo, Escuela de Medicina, Piura, Perú.

² Universidad Nacional Santiago Antúnez de Mayolo, Huaraz, Perú

³ Universidad Peruana Unión, Escuela Profesional de Psicología, Lima, Perú.

⁴ Escuela de Educación superior pedagógico José Salvador Cavero Ovalle, Ayacucho, Perú.

⁵ Institución Educativa N° 38848 Pucara-Uchuraccay, Ayacucho, Perú

⁶ Universidad Tecnológica del Perú, Chimbote, Perú.

⁷ Instituto de Investigación, Capacitación y Desarrollo Psicosocial y Educativo PSYCOPERU, Chimbote, Perú.

⁸ Universidad Sedes Sapientiae, Lima, Perú.

⁹ Universidad Privada Norbert Wiener, Lima, Perú.

¹⁰ Research Department of Primary Care and Population Health, University College London, Londres, Reino Unido.

^a Psicólogo, maestro en Ciencias de la Investigación Clínica; ^b Licenciado en Educación y abogado, especialista en lingüística y Doctor en Filosofía; ^c Bachiller en Psicología; ^d Licenciada en Psicología; ^e Licenciado en Educación; ^f Ingeniero en Informática y sistemas, Magister en Ingeniería Informática y de Sistemas; ^g Licenciado en Biología; ^h Psicólogo, Doctor en Informática en Salud e Investigación Metodológica.

RESUMEN

Objetivo. Traducir y adaptar culturalmente el Patient Health Questionnaire (PHQ-9) a tres variedades del quechua y analizar su validez, confiabilidad e invarianza. **Materiales y métodos.** 1) Fase de adaptación cultural: el PHQ-9 fue traducido del inglés a tres variantes del quechua (Central, Chanca, Cuzco-Collao) y traducido nuevamente al inglés, posteriormente expertos y grupos focales permitieron adaptar culturalmente las traducciones. 2) Fase psicométrica: se evaluó la uni-dimensionalidad del PHQ-9 adaptado mediante un Análisis Factorial Confirmatorio (CFA), la confiabilidad se evaluó mediante consistencia interna (Alpha y Omega), y la invarianza de medida según variedades del quechua y variables sociodemográficas se evaluó empleando CFA multigrupos y modelos MIMIC (Múltiples Indicadores y Múltiples Causas). **Resultados.** Cada una de las adaptaciones del PHQ-9 a las tres variedades de quechua reportaron ítems claros y culturalmente equivalentes. Posteriormente, con 970 datos de quechua hablantes adultos varones y mujeres, el modelo general unidimensional reportó un ajuste adecuado (índice de ajuste comparativo: 0,990, índice de Tucker-Lewis: 0,987, residuo estandarizado cuadrático medio: 0,048, raíz del error cuadrático medio de aproximación: 0,071), lo mismo ocurrió para cada variedad del quechua. La confiabilidad fue alta para todas las variedades ($\alpha = 0,865 - 0,915$; $\omega = 0,833 - 0,881$). Los resultados del CFA multigrupos y modelos MIMIC confirmaron invarianza de medida según variante del quechua, sexo, residencia, edad, estado civil y nivel educativo. **Conclusiones.** Las adaptaciones del PHQ-9 a Quechua Central, Chanca y Cuzco-Collao ofrecen una medición válida, confiable e invariante, confirmando que se pueden hacer comparaciones en los grupos evaluados. Su uso beneficiará a la investigación y a la atención en salud mental de poblaciones quechua hablantes.

Palabras clave: Cuestionario de Salud del Paciente, Depresión, Pueblos Indígenas, Psicometría (fuente: DeCS BIREME)

CULTURAL ADAPTATION TO QUECHUA AND PSYCHOMETRIC ANALYSIS OF THE PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE (PHQ-9) IN A PERUVIAN POPULATION

ABSTRACT

Objective. To translate and culturally adapt the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) to three varieties of Quechua and analyse their validity, reliability, and measurement invariance. **Materials and methods.** 1) Cultural adaptation phase: the PHQ-9 was translated from English into three variants of Quechua (Central, Chanca, Cuzco-Collao) and translated again into English. Then, experts and focus groups allowed the translations to be culturally adapted. 2) Psychometric phase: the unidimensionality of the adapted PHQ-9 was evaluated by using Confirmatory Factor Analysis (CFA), reliability was evaluated by internal consistency (Alpha and Omega), and measurement invariance according to Quechua varieties and sociodemographic variables was evaluated by using CFA, multigroups and MIMIC models (Multiple Indicator Multiple Cause). **Results.** Each of the adaptations of the PHQ-9 to the three Quechua varieties reported clear and culturally equivalent items. Subsequently, data from 970 Quechua-speaking adult men and women were analyzed. The general one-dimensional model reported an adequate fit (Comparative fit index = 0.990, Tucker-Lewis index = 0.987, Standardized root mean squared residual = 0.048, Root mean squared error of approximation = 0.071); each of the Quechua varieties also showed an adequate fit. Reliability was high for all varieties ($\alpha = 0.865 - 0.915$; $\omega = 0.833 - 0.881$). The results of the multigroup CFA and MIMIC models confirmed measurement invariance according to Quechua variant, sex, residence, age, marital status and educational level. **Conclusions.** The PHQ-9 adaptations to Central Quechua, Chanca and Cuzco-Collao offer a valid, reliable and invariant measurement, confirming that comparisons can be made between the evaluated groups. Its use will benefit mental health research and care for Quechua-speaking populations.

Keywords: Patient Health Questionnaire, depression, Indigenous Peoples, Psychometrics (Source: MeSH NLM)

Citar como: Cjuno J, Julca-Guerrero F, Oruro-Zuloaga Y, Cruz-Mendoza F, Aucatoma A, Gómez-Hurtado H, et al. Adaptación cultural al Quechua y análisis psicométrico del Patient Health Questionnaire (PHQ-9) en población peruana. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):267-77. doi: 10.17843/rpmesp.2023.403.12571.

Correspondencia: Julio Cjuno, jccjunoc@ucvvirtual.edu.pe

Recibido: 23/01/2023
Aprobado: 06/09/2023
En línea: 26/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno mental común, cuyas causas incluyen interacciones complejas entre factores sociales, psicológicos y biológicos ⁽¹⁾. Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud, durante el 2021 la depresión estuvo presente en más del 5% de adultos de la población mundial ⁽²⁾, incrementándose en un 25% más durante la pandemia por COVID-19 ⁽³⁾. En Perú, de 57 446 encuestados, el 60,1% de personas con algún diagnóstico (n=9383) de salud mental que vivían en la sierra y costa peruana a excepción de Lima Metropolitana presentaron síntomas depresivos durante la pandemia ⁽⁴⁾. Otro estudio peruano, que evaluó a 31 996 participantes, encontró que vivir en la región de la sierra era un factor importante para el incremento de síntomas depresivos clínicamente relevantes, reportando 9,0% de casos moderados a severos, frente a un 5,8% en otras regiones ⁽⁵⁾.

El Patient Health Questionnaire (PHQ-9) es un instrumento psicométrico diseñado para evaluar síntomas depresivos según los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV* ⁽⁶⁾. Originalmente escrito en inglés con un solo factor ⁽⁷⁾, es muy usado en la práctica clínica e investigación a nivel internacional ⁽⁸⁾. Cuenta con numerosas adaptaciones en más de 18 idiomas en 24 países ⁽⁹⁾, tales como francés ⁽¹⁰⁾, chino mandarín ⁽¹¹⁾, español ⁽¹²⁾, ruso ⁽¹³⁾, alemán ⁽¹⁴⁾, noruego ⁽¹⁵⁾, persa ⁽¹⁶⁾, lituano ⁽¹⁷⁾ e incluso kinyarwanda ⁽¹⁸⁾. La versión en español de este instrumento ha mostrado buenas propiedades entre hispanohablantes del Perú ⁽¹⁾.

En un estudio previo sobre la versión peruana del PHQ-9 (en español) ⁽¹⁾, reportamos evidencias de invarianza de medida según variables socio-demográficas: sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico, estado civil y área de residencia (rural/urbano). Dicha evidencia permite realizar comparaciones entre diferentes grupos (según las categorías de estas variables), garantizando que las mediciones del PHQ-9 señalan una experiencia subyacente de síntomas depresivos 'similar a través de estos grupos' (v.g., hombres y mujeres) ⁽¹⁹⁾. Esta evaluación de invarianza no se ha realizado aún para ninguna versión del PHQ-9 en quechua. Sin el análisis de invarianza, no hay una garantía de que el PHQ-9 mida la depresión de la misma manera en todos los grupos de quechuhablantes, de allí su necesidad ⁽²⁰⁾.

No obstante, aún no se tiene una versión en quechua del PHQ-9 para población peruana. El Perú cuenta con 3 799 780 habitantes que tienen al quechua como primera lengua, lo que representa un 13,6% de la población censada en 2017 ⁽²¹⁾. Las personas autoidentificadas étnicamente como quechuas pueden percibir y expresar los síntomas depresivos de forma diferente a un hispano hablante lo que dificulta el uso del PHQ-9 en español. Por otro lado, el quechua es una familia de lenguas y presenta mucha variación dialectal ⁽²²⁾. Las variedades mayores por el número de hablantes y extensión geográfica son:

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Perú es el país con mayor población quechuhablante en Sudamérica, pero no cuenta con un instrumento para evaluar la depresión adaptado culturalmente a poblaciones quechuas.

Principales hallazgos. Se obtuvo una versión del PHQ-9 válida y confiable para ser usada en poblaciones quechuhablantes de la variedad Central, Chanca y Cuzco-Collao.

Implicancias. Esta nueva versión podrá implementarse en las encuestas de salud nacionales y centros de salud mental comunitarios para tamizaje y evaluación de síntomas depresivos.

quechua Central (QC), quechua Ayacucho-Chanka (QAC) y quechua Cuzco-Collao (QCC), los cuales presentan muchas diferencias ^(23,24). En lo fonológico, el QC tiene 24 fonemas, el QAC tiene 19 fonemas y el QCC cuenta con 28 fonemas. En lo morfológico, por ejemplo, la acción progresiva y la primera persona actora 'estoy yendo'; en el QC se marca con -yka y -V (aywa-yka-a), en QAC se marca con -chka y -ni (ri-chka-ni) y en QCC se marca con -sha y -ni (ri-sha-ni). Asimismo, en lo léxico, las palabras 'amarillo' y 'acelerar' en el QC corresponden a qallwash y wip, en QAC hillu y utqay y en QCC q'illu y utqhay, respectivamente ⁽²⁴⁾. Así, la variación lingüística es amplia y; consecuentemente, la intercomprensión mutua entre los hablantes de las diversas variantes del quechua es muy difícil y casi imposible, por lo que no se podría realizar una encuesta única usando solo una de las variedades. La solución *ad hoc* típicamente adoptada por usuarios locales consiste en asistirse de una tercera persona bilingüe que "traduzca" las preguntas y respuestas al cuestionario (v.g., un familiar más joven con una cosmovisión distinta a la persona evaluada). Sin embargo, esta práctica no es recomendable pues introduce ruido en la evaluación ⁽²⁵⁾. En Perú, la mayor parte del personal de salud no domina el quechua como primer o segundo idioma, tal y como lo menciona Montesinos-Segura *et al.* ⁽²⁶⁾ en la discusión de su estudio. En tal sentido, una apropiada evaluación de los síntomas depresivos realizada por el personal de salud a la población general quechua-hablante es muy difícil en la actualidad, dada esta limitación inherente al idioma.

Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio fue desarrollar la traducción y adaptación cultural del PHQ-9 para tres variedades del quechua, y analizar la validez de estructura interna, confiabilidad e invarianza de medida (por variantes del quechua y variables sociodemográficas) del instrumento adaptado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y contexto

Estudio instrumental ⁽²⁷⁾, desarrollado en cuatro departamentos del Perú (Ancash, Ayacucho, Puno y Cuzco) según la variedad del quechua. Para evaluar la variedad Cuzco-Collao, seleccionamos adultos de los departamentos de Puno y Cuzco, ubicados al suroeste del territorio peruano. Puno cuenta con 538 127 (57,0%) y Cuzco con 709 892 (74,7%) quechuahablantes ⁽²⁸⁾; ambos departamentos se caracterizan por desarrollar actividades comerciales, ganadería y turismo por estar en lugares históricos y arqueológicos. Para evaluar la variedad de quechua Chanca, seleccionamos a habitantes del departamento de Ayacucho, el que reporta 389 045 (81,2%) quechuahablantes, dedicados mayormente al comercio, ganadería y agricultura ⁽²⁸⁾. Para evaluar la variedad del quechua central, seleccionamos a pobladores del departamento de Ancash, el cual cuenta con 289 172 (34,0%) quechuahablantes, dedicados mayormente al comercio, agricultura y turismo ⁽²⁸⁾.

Fase de adaptación cultural

Traducción

Los métodos empleados durante el proceso de traducción fueron *forward translation* y *back translation* ⁽²⁷⁾. El PHQ-9 en su versión original (inglés) fue traducido directamente a cada variedad del quechua (Central, Cuzco-Collao, Chanca). Esto fue realizado por dos traductores independientes, quienes son nativos quechuahablantes de cada variedad y con conocimientos avanzados de inglés. Culminada la traducción para cada variedad, los dos traductores y dos investigadores quechuahablantes nativos se reunieron para discutir sobre las diferencias en las traducciones. Una vez resueltas las discrepancias y unificadas las traducciones, se procedió con la traducción inversa (quechua a inglés) de las tres variantes en quechua del PHQ-9. Esto fue realizado por dos traductores que tenían al inglés como lengua nativa y con conocimiento avanzado del quechua para cada variante. Una vez completada las traducciones inversas, los traductores de cada variante se reunieron con dos investigadores del estudio para verificar la traducción inversa junto con la primera traducción, afinando detalles y brindando su visto bueno a la versión final de las tres versiones.

Adaptación cultural a contextos quechuas

Aplicando el método Delphi, se elaboró una ficha de adaptación cultural que se encuentra en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8312191>. Esta ficha incluyó algunas preguntas abiertas para palabras no comunes en quechua como «Depresión» o «Sin esperanzas». También se buscó consultar el cambio de «leer periódico» por «escuchar radio», cambio de las categorías de respuesta del PHQ-9 y sobre la relación en-

tre el PHQ-9 en quechua con el DSM-V para el diagnóstico de depresión mayor. La versión del PHQ-9 en quechua central fue revisada por dos psicólogos quechuahablantes, que tenían mínimo tres años de experiencia en la atención de pacientes quechua hablantes con depresión de las provincias de Ancash; uno de ellos tenía grado de maestro y el otro licenciado en psicología. La versión en quechua Cuzco-Collao fue evaluada por cinco psicólogos quechuahablantes, todos con título profesional y al menos un año de experiencia en la atención de pacientes quechuas con depresión en Puno o Cuzco. La versión en quechua Chanca fue evaluada por dos psicólogos con título profesional y con experiencia de al menos un año en la atención de pacientes quechuahablantes con depresión en las provincias de Ayacucho. La interacción entre cada experto y el equipo de investigación se dio en dos (Central) y cuatro rondas (Cuzco-Collao y Chanca) de correos. Adicionalmente, en cada correo se consultó sobre las mejoras realizadas (v.g. basadas en las recomendaciones de los expertos) empleando indicadores de relevancia, representatividad, claridad y equivalencia cultural en una escala de 0 a 3 (donde 3 fue la mejor calificación). Cuando todos los expertos calificaron con 3 las mejoras en todos los indicadores se realizó una reunión virtual en conjunto con el equipo de investigación, con el objetivo de evaluar las sugerencias y llegar a un consenso.

Posteriormente, se organizó un grupo focal (vía Zoom) para cada variedad del quechua. El moderador para cada variedad del quechua fue un psicólogo quechuahablante con dominio de métodos cualitativos. Las reuniones duraron 60 minutos aproximadamente. Al inicio, se solicitó responder el PHQ-9 en quechua mediante una versión en línea compartida vía formulario de Google. Luego, el moderador invitó a los participantes a opinar sobre la claridad y comprensión de los ítems en un lenguaje habitual y sencillo para el quechuahablante. Para la variedad Cuzco-Collao se contó con la participación de cinco personas quechua hablantes (tres mujeres y dos hombres), para el Quechua Chanca participaron cuatro personas (dos mujeres y dos hombres), para el Quechua Central participaron cuatro adultos (tres hombres y una mujer). Para las tres variedades del quechua se tomó en consideración que los participantes sean bilingües (hablen quechua y español) y mayores de 18 años (Figura 1). Los participantes del grupo focal brindaron una opinión favorable respecto a la claridad y comprensión del PHQ-9 en las tres variantes de quechua, confirmado que esta adaptación es clara y acorde a su contexto cultural.

Fase de análisis psicométrico

Participantes

Se aplicó la versión final de la fase anterior a una muestra de 970 adultos seleccionados por muestreo no probabilístico por conveniencia, asegurándonos que para cada variedad

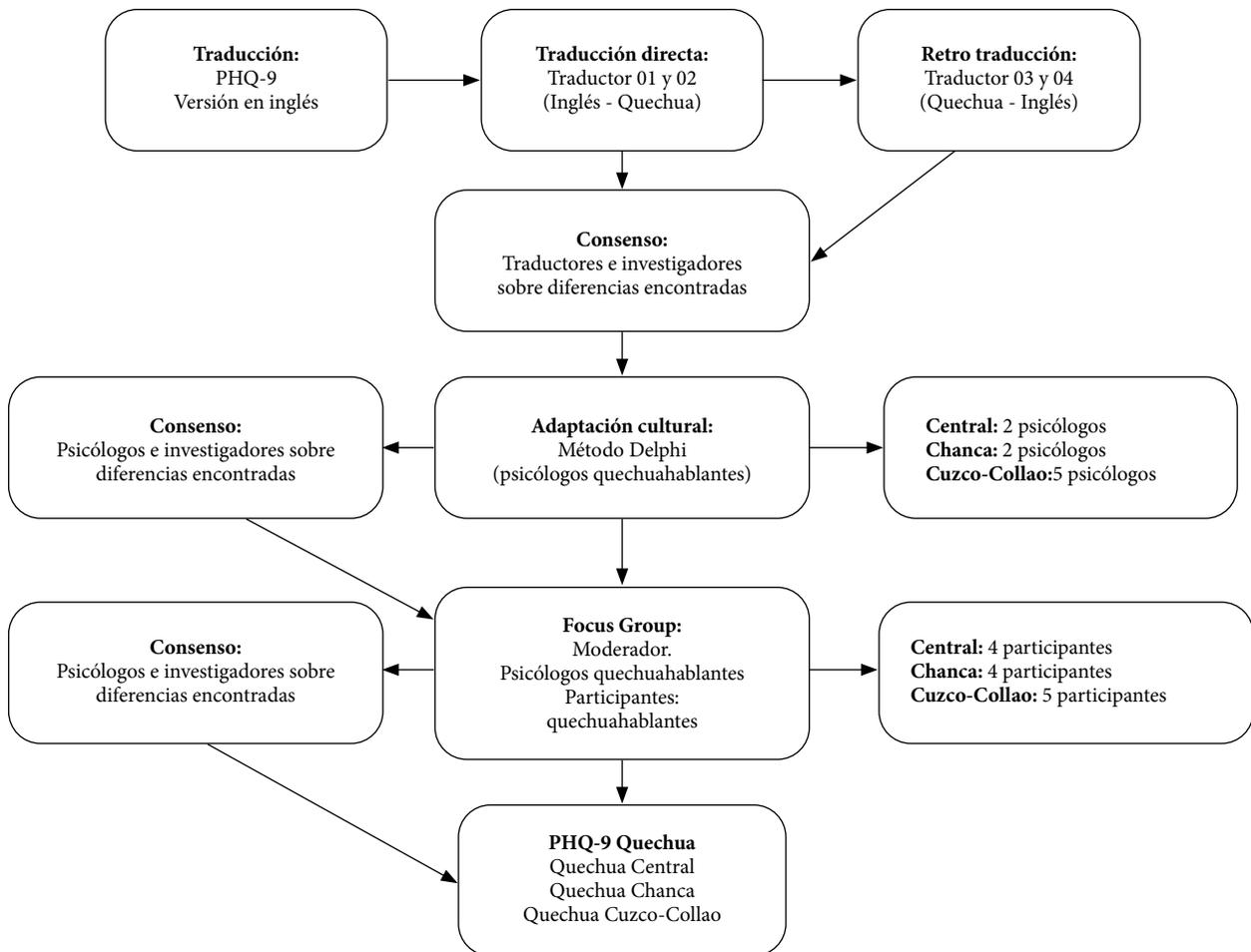


Figura 1. Diagrama de flujo de la traducción y adaptación cultural del PHQ-9.

del quechua contásemos con no menos de 200 participantes. Este número es incluso mayor que el estándar recomendado para análisis factoriales (20 participantes por ítem y teniendo en cuenta que son 9 ítems, el tamaño mínimo sería 180 participantes) y reportado como adecuado en estudios de simulaciones ⁽²⁹⁾. Asimismo, cumple con el tamaño mínimo calculado para el análisis factorial ($n=218$, ver: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8312191>). Seis encuestadores participaron en la recolección de datos, quienes presentaron el estudio a los participantes y una vez obtenido el consentimiento informado solicitaron completar la encuesta en un formulario de Google. La recolección se llevó a cabo en aquellos pueblos y ciudades con mayor presencia quechua. Se incluyeron a hombres y mujeres, mayores de 18 años, que viven en entornos urbanos y rurales, ubicados en tres regiones (según variante del quechua). Para evaluar la variante Cuzco-Collao incluimos habitantes de los departamentos de Puno y Cusco ($n=525$), para la evaluar la variante Chanca incluimos habitantes de Ayacucho ($n=226$), y para el analizar la variante de quechua Central incluimos habitantes del departamento de Ancash ($n=219$). Todos los participantes eran quechua-

hablantes bilingües (quechua y español), con una formación académica suficiente como para leer en quechua (v.g. primaria incompleta como mínimo). Se excluyeron a aquellos que hablaban una variedad de quechua diferente a las tres estudiadas.

Instrumento

El PHQ-9 consta de nueve ítems que se corresponden con síntomas depresivos del DSM-IV ⁽⁶⁾. Sus opciones de respuesta evocan la frecuencia de aparición de tales síntomas en las últimas dos semanas, considerando la siguiente escala tipo Likert: 0=para nada, 1=varios días (1-6 días), 2=la mayoría de los días (7-11 días), 3=casi todos los días (12 días a más). Luego de aplicar el cuestionario se obtiene una puntuación cruda entre 0 y 27. La versión en español del PHQ-9 ha demostrado validez (v.g., buena bondad de ajuste como medida unidimensional: CFI [índice de ajuste comparativo] = 0,936; RMSEA [raíz del error cuadrático medio de aproximación]= 0,089; SRMR [residuo estandarizado cuadrático medio]= 0,039), así como adecuada confiabilidad ($\alpha=\omega = 0,87$) en población peruana hispanohablante ⁽¹⁾.

Covariables

Fueron utilizadas para caracterizar a la población, así como para estudiar la invarianza de medida del modelo unidimensional según edad (en años), sexo (femenino, masculino), educación (primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, superior incompleta, superior completa), estado civil (soltero, casado/conviviente, divorciado/separado, viudo) y lugar de residencia (rural/urbano).

Procedimiento

Para la recolección de datos, se capacitó en el uso y aplicación del instrumento a un encuestador para la variedad de quechua Central, dos encuestadores para el quechua Chanca y tres encuestadores para la variedad del quechua Cuzco-Collo. Todos los encuestadores fueron estudiantes de psicología del tercero o cuarto año de estudios. Los encuestadores identificaron grupos de WhatsApp de padres de familia de instituciones educativas, iglesias cristianas y grupos de asociaciones de comunidades campesinas a quienes presentaron la encuesta en formulario de Google. La recolección de datos inició en febrero y terminó en junio del 2022.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis descriptivo mediante frecuencias relativas y absolutas para las variables de caracterización⁽³⁰⁾. Posteriormente, se realizó un Análisis Factorial Confirmatorio (CFA, por sus siglas en inglés) del modelo unidimensional (se verificó su unidimensionalidad en Perú en una muestra representativa de 30 449 individuos: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8312191>) utilizando un estimador WLSMV (cuadrados ponderados robustos con media y varianza ajustada), tal y como lo hicimos previamente⁽¹⁾. Además, el WLSMV es un estimador insesgado para ítems con respuestas ordinales y distribución no normal⁽³¹⁾. Reportamos las betas estandarizadas del modelo y las medidas estándar de bondad de ajuste: el chi cuadrado (X^2) para el modelo versus la línea de base, considerando aceptables valores <3 ; el CFI, que es adecuado cuando es $>0,90$; el índice de TLI (índice de Tucker-Lewis), que es aceptable con valores $>0,90$. Asimismo, el SRMR y la RMSEA, se consideraron adecuados con valores $\leq 0,08$ ⁽³²⁾.

Se evaluó la invarianza de medida a través de grupos definidos por variantes del quechua, sexo y ubicación, mediante un CFA multigrupos. El cambio en el CFI (Δ CFI) y RMSEA (Δ RMSEA) se utilizó como criterio principal para comparar modelos con más restricciones contra modelos con menos restricciones. Los modelos primero asumieron la invarianza configuracional (es decir, estructura factorial similar entre grupos) como modelo base, subiendo a invarianza métrica (es decir, cargas factoriales y estructura factorial similares entre grupos), invarianza fuerte (es decir, umbrales, cargas factoriales y estructura factorial similares entre grupos), e invarianza estricta (es decir, varianzas residuales de elementos, umbrales, cargas factoriales y estructura factorial simi-

lares entre grupos). Entre cada modelo, se examinó si Δ CFI $< 0,01$ o Δ RMSEA $< 0,01$ para establecer si el modelo más restringido era apropiado⁽³⁰⁾.

Alternativamente, se ajustaron modelos MIMIC (Múltiples Indicadores y Múltiples Causas) para la evaluación de la invarianza de medida según edad, estado civil y nivel educativo (variables para las que el CFA multigrupos no fue viable). Se evaluó la invarianza de los interceptos de los indicadores y las diferencias de medias de las dimensiones latentes, todo a través de grupos según dichas covariables. Hemos preferido usar Δ CFI en lugar de ΔX^2 , porque el primero no se ve afectado por el tamaño de la muestra o la complejidad del modelo⁽³²⁾. Para el CFA multigrupos, realizamos un análisis de sensibilidad usando el método recomendado por Yoon y Lai⁽³³⁾ para tamaños de muestras disímiles. De hecho, se evalúa cada covariable por separado, comparando para cada una de ellas dos tipos de modelos: 1) una versión saturada donde la covariable explica a todos los ítems observados, pero no a las dimensiones latentes, y 2) una versión del modelo de intercepto invariante donde la covariable explica a todas las dimensiones latentes, pero no a los ítems. De igual forma, se reportan e interpretan los índices de ajuste arriba señalados.

Finalmente, se determinó la confiabilidad empleando el coeficiente Alpha de Cronbach⁽³⁴⁾ y el Omega de McDonald⁽³⁵⁾. Para garantizar reproducibilidad, los principales códigos del análisis se encuentran en: <https://github.com/JCBAZO/R-PHQ9-Quechua>. Todos los análisis se realizaron en R Studio versión 4.0.4, con los paquetes “lavaan”⁽³⁶⁾, “lavaan.survey”⁽³⁷⁾ “semTools”⁽³⁸⁾, “semPlot”⁽³⁹⁾ y “Psych”⁽⁴⁰⁾.

Consideraciones Éticas

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión con informe n.º 2022-CE-FCS-UPeU-059. El instrumento fue aplicado como auto reporte en formato virtual (formulario de Google), programado para presentar el consentimiento informado primero, por lo que sólo aquellos que aceptaron participar en el estudio desarrollaron la encuesta. Se solicitó la autorización del dueño del copyright del instrumento original (Pfizer) a través de un correo electrónico, quien finalmente autorizó su uso y adaptación.

RESULTADOS

Fase de adaptación cultural

Los expertos y el equipo de investigación interactuaron hasta lograr la máxima calificación de adecuación por cada ítem respecto a su adaptación cultural (3 en un rango de 0 a 3), resaltando su relevancia, representatividad, claridad y equivalencia cultural. Adicionalmente, brindaron valiosas sugerencias que se mencionan a continuación.

Algunas recomendaciones contribuyeron a mejorar la adaptación de la palabra *depresión*, la cual inicialmente estuvo traducida como “*llaqui*”. Se sugirió agregar “*sinchi*”, que da una mayor intensidad, quedando “*sinchi llakisqa*” (mucho tristeza) como la mejor comprensión de la depresión (ítem 2). Mientras que para la expresión *sin esperanzas*, los expertos recomendaron implementar la pregunta como “*manañan qanchay karqanchu kausayniyki / yanqallañan kausaranki*” (ítem 2). Por razones de contexto, se cambió la actividad cotidiana «leer periódico» por «escuchar radio», debido a que este último es el medio informativo más utilizado en las tres regiones (ítem 7).

Las opciones de respuesta (tipo Likert) del PHQ-9 traducido también requirieron una reflexión especial por parte de los jueces y participantes del grupo focal. En especial, la categoría «casi todos los días» presentó problemas de claridad en su traducción. La recomendación final del equipo fue utilizar las expresiones “*Mana hayk'aqpas*”, “*Wakin p'unchawkunalla*”, “*Ashka p'unchawkuna*”, “*Yaqa llapa p'unchawkuna*”, representando el equivalente en español de “Nunca”, «Varios días», «Casi todos los días».

Fase de análisis psicométrico

Datos de caracterización

De los 970 participantes bilingües, 560 (57,7%) fueron del sexo femenino, 580 (59,8%) tenían entre 18 y 30 años, 621 (64%) reportaron tener estudios universitarios en proceso o concluidos, 577 (59,5%) eran solteros, y 614 (63,3%) indicaron residir en zona urbana (Tabla 1).

Validez de estructura interna

Los tres instrumentos finales (uno por cada variedad de quechua) fueron validados de forma independiente. El modelo de un solo factor reportó adecuados valores de bondad de ajuste para las tres variedades del quechua (Central, Chanca y Cuzco-Collao), así como para la muestra total (CFI= 0,990; TLI= 0,987; SRMR=0,048; RMSEA= 0,071) (Tabla 2). Por otro lado, el análisis de sensibilidad para el CFA multi-grupos reportó resultados similares a los aquí mostrados. El único factor latente del modelo de medida (depresión) cargó un mínimo de $\lambda = 0,57$ y un máximo de $\lambda = 0,79$ a los ítems del PHQ-9 (Figura 2).

Tabla 1. Características de los participantes del estudio.

Características	Total		Central		Chanca		Cuzco-Collao	
	(n=970)		(n=219)		(n=226)		(n=525)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sexo								
Mujeres	560	57,7	122	55,7	141	62,4	297	56,6
Hombres	410	42,3	97	44,3	85	37,6	228	43,4
Edad (años)								
18-30	580	59,8	115	52,5	178	78,8	287	54,7
31-40	166	17,1	41	18,7	22	9,7	103	19,6
41-50	120	12,4	23	10,5	18	8,0	79	15,1
51-68	104	10,7	40	18,3	8	3,5	56	10,6
Educación								
Primaria incompleta	42	4,3	0	0,0	9	4,0	33	6,3
Primaria completa	38	3,9	4	1,8	2	0,9	32	6,1
Secundaria incompleta	40	4,2	8	3,7	8	3,5	24	4,6
Secundaria completa	229	23,6	35	16,0	19	8,4	175	33,3
Superior incompleta	325	33,5	75	34,2	114	50,4	136	25,9
Superior completa	296	30,5	97	44,3	74	32,8	125	23,8
Estado Civil								
Soltero(a)	577	59,5	131	59,8	167	73,9	279	53,1
Casado/conviviente	335	34,5	68	31,1	53	23,4	214	40,7
Divorciado/separado	36	3,7	16	7,3	4	1,8	16	3,1
Viudo(a)	22	2,3	4	1,8	2	0,9	16	3,1
Residencia								
Urbana	614	63,3	155	70,8	144	63,7	315	60,0
Rural	356	36,7	64	29,2	82	36,3	210	40,0

Tabla 2. Bondad de ajuste del modelo unidimensional de medida de la PHQ-9 y confiabilidad, total y por variantes de quechua.

Índice de bondad de ajuste	Total (N=970)	Central (n=219)	Chanca (n=226)	Cuzco-Collao (n=525)
χ^2 (36)	13513	2381	2653	10041
CFI	0,990	0,968	0,998	0,995
TLI	0,987	0,958	0,997	0,994
SRMR	0,048	0,082	0,029	0,042
RMSEA	0,071	0,112	0,048	0,058
Alpha	0,895	0,865	0,877	0,915
Omega	0,861	0,834	0,833	0,881

χ^2 : Chi-cuadrado, χ^2 (gl): para el modelo versus la línea de base, gl: grados de libertad, CFI: índice de ajuste comparativo, TLI: Índice Tucker-Lewis, SRMR: residuo estandarizado cuadrático medio, RMSEA: raíz del error cuadrático medio de aproximación.

Confiabilidad

El PHQ-9 reportó buena confiabilidad para todas las variedades de quechua, con valores de Alfa de Cronbach entre 0,865 y 0,915, y con valores Omega entre 0,833 y 0,881 (Tabla 2).

Invarianza de medida

Los resultados del CFA multigrupos confirman la invarianza de medida según variantes del quechua, sexo y lugar de residencia (Tabla 3). El modelo configural presentó un buen ajuste a los datos (CFI = 0,935) para las tres variantes de quechua. Luego de confirmar la invarianza configural, se comprobó la invarianza métrica con Δ CFI = 0,001 y Δ RMSEA=0,007 (ambos <0,01). Luego, para la invarianza fuerte, se obtuvo Δ CFI=0,018 y Δ RMSEA=0,005, siendo al menos este último <0,01, por lo que se concluyó también una in-

varianza fuerte. Finalmente, se confirmó la invarianza estricta con Δ CFI=0,009 y Δ RMSEA=0,001. Los resultados e interpretación fueron similares para los modelos de invarianza según sexo y residencia (Tabla 3).

Los resultados de los modelos MIMIC confirmaron la invarianza por edad, estado civil y nivel educativo (Tabla 4). Para todas las variables estudiadas, los valores de CFI y TLI fueron >0,98, mientras que los valores de SRMR y RMSEA fueron <0,08. Asimismo, los valores absolutos de Δ CFI, Δ TLI y Δ RMSEA fueron <0,01.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio sobre la adaptación cultural al quechua del PHQ-9, un instrumento estandarizado utilizado internacionalmente para evaluar síntomas depresivos. Tras completar una traducción de ida y vuelta (inglés-quechua-inglés), considerando tres variantes del quechua, completamos la adaptación cultural con ayuda de jueces expertos y representantes de la población objetivo, todos quechuahablantes. La versión adaptada ofrece una medición unidimensional, confiable e invariante a través de grupos según variante del quechua, sexo, residencia, edad, estado civil y nivel educativo. Dicha invarianza confirma que se pueden hacer comparaciones con las mediciones del PHQ-9 quechua a través de los grupos mencionados. Los instrumentos finales se encuentran en el [Material Suplementario](#).

Esta adaptación cultural abre nuevas posibilidades para la evaluación de la depresión en población quechuahablante peruana, tanto con fines de investigación como clínicos. Previamente, a través de una revisión narrativa realizada con búsqueda en PubMed, Web of Science y Scopus, incluyendo estudios en inglés y/o español, se encontraron siete estudios que evaluaron la depresión en poblaciones quechuahablantes ⁽⁴¹⁾. Únicamente dos de estos estudios usaron un instrumento traducido y adaptado al quechua, la Hopkins Symptoms Checklist (HSCL-25). Sin embargo, esta adaptación sólo consideró una variante:

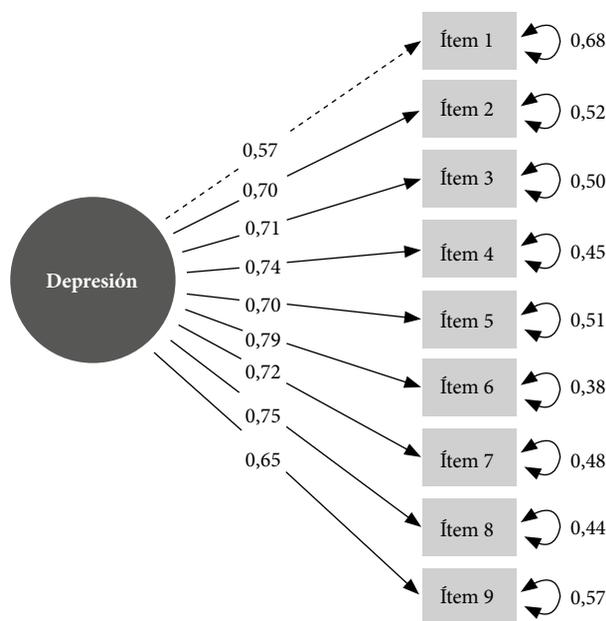


Figura 2. Modelo general de medida de la PHQ-9 con betas y errores estandarizados (N=970).

Tabla 3. Índices de ajuste de las pruebas de invarianza de medida entre grupos según variantes de quechua, sexo y lugar de residencia (N=970).

Variable de agrupamiento	PHQ-9 (Estructura Interna)	Invarianza (Modelo)	X ²	gl	Valor de p	CFI	Δ CFI	RMSEA	Δ RMSEA
Variante Quechua	Unidimensional	1. Configural	207,1	81	-	0,965	-	0,100	-
		2. Métrica	296,3	97	<0,001	0,964	0,001	0,093	0,007
		3. Fuerte	423,2	131	<0,001	0,947	0,018	0,097	0,005
		4. Estricta	523,9	149	<0,001	0,938	0,009	0,098	0,001
Sexo	Unidimensional	1. Configural	182,0	54	-	0,963	-	0,098	-
		2. Métrica	192,0	62	0,683	0,971	0,008	0,082	0,017
		3. Fuerte	201,3	79	0,539	0,970	0,001	0,074	0,008
		4. Estricta	212,1	88	0,443	0,971	0,002	0,068	0,006
Residencia (urbano/rural)	Unidimensional	1. Configural	180,5	54	-	0,962	-	0,098	-
		2. Métrica	220,7	62	<0,001	0,962	0,000	0,091	0,007
		3. Fuerte	214,3	79	1,000	0,965	0,003	0,078	0,013
		4. Estricta	241,8	88	0,005	0,963	0,002	0,075	0,002

X²: Chi-cuadrado, gl: grados de libertad, CFI: índice de ajuste comparativo, RMSEA: raíz del error cuadrático medio de aproximación, Δ: diferencia, X²(gl): para el modelo versus la línea de base (Satorra-Betler).

el quechua ayacuchano⁽⁴²⁾. La distinción de variantes es esencial para poder abarcar un mayor universo de personas en las distintas regiones del Perú, de otro modo, persiste el problema de acudir a una tercera persona que traduzca o interprete las preguntas y respuestas al momento de la aplicación. El PHQ-9 adaptado a tres versiones de quechua reduce la necesidad de dicho apoyo, facilitando la evaluación tanto en investigación (v.g. encuestas de salud tipo ENDES) como en espacios clínicos (v.g. instrumento estandarizado requerido según los criterios diagnósticos DSM-V).

El instrumento adaptado cuenta con propiedades psicométricas similares a las del PHQ-9 original y al validado para peruanos hispanohablantes. En ambos casos, la estructura interna del PHQ-9 se determinó como unidimensional,

vale decir, un latente único que representa la depresión y se expresa a través de cada uno de los nueve síntomas evaluados por el instrumento^(1,7). A nivel internacional, la evidencia sistemática reciente sostiene el modelo unidimensional a través de diversas culturas⁽⁴³⁾, con una aceptación tal que el debate se centra ahora en definir los puntos de corte más precisos para una medida única del PHQ-9 cuando se le usa, por ejemplo, para el tamizaje de la depresión⁽⁴⁴⁾. Asimismo, la buena confiabilidad del PHQ-9 en quechua guarda concordancia con los hallazgos del estudio en peruanos hispanohablantes⁽¹⁾ y lo observado en países con un contexto sociocultural similar como Chile ($\alpha=0,891$ y $\omega = 0,896$)⁽⁴⁵⁾, incluso en otros contextos socioculturales muy diferentes como Kenia ($\alpha=0,840$ y $\omega=0,840$)⁽⁴⁶⁾.

Tabla 4. Bondad de ajuste de los modelos MIMIC para el PHQ-9 (N=970).

Covariable	Modelo	CFI	TLI	RMSEA	SRMR	Δ CFI	Δ TLI	Δ RMSEA
Edad	MIMIC saturado	0,990	0,984	0,071	0,048	-	-	-
	MIMIC de intercepto invariante	0,990	0,987	0,063	0,048	0,000	0,003	-0,008
Estado civil	MIMIC saturado	0,990	0,984	0,070	0,048	-	-	-
	MIMIC de intercepto invariante	0,990	0,987	0,064	0,048	0,000	0,003	-0,006
Educación	MIMIC saturado	0,991	0,985	0,069	0,047	-	-	-
	MIMIC de intercepto invariante	0,990	0,987	0,064	0,047	-0,001	0,002	-0,005

MIMIC: Múltiples Indicadores y Múltiples Causas, CFI: índice de ajuste comparativo, TLI: índice Tucker-Lewis, SRMR: residuo estandarizado cuadrático medio, RMSEA: raíz del error cuadrático medio de aproximación, Δ: Diferencia. Las comparaciones (Δ) se realizaron entre el modelo MIMIC saturado y el modelo MIMIC de intercepción invariante para cada covariable estudiada.

El PHQ-9 en las tres variedades de quechua ha mostrado invarianza de medida, tal y como ocurrió con la versión para hispanohablantes peruanos y otras versiones del PHQ-9 a nivel internacional. En China, se reportó invarianza según grupos de edad y sexo, incluyendo la invarianza estricta ⁽¹¹⁾. En Kenia, se determinó la invarianza configuracional, métrica y escalar del modelo según presencia de infección por VIH, sexo y grupos de edad ⁽⁴⁶⁾. En Estados Unidos, el instrumento mostró invarianza de medida configuracional, métrica y escalar al comparar mujeres de habla inglesa e hispanohablantes ⁽⁴⁷⁾, así como al comparar estudiantes universitarios según grupos de edad y raza ⁽⁴⁸⁾. En Noruega, se reportó invarianza según presencia o ausencia de desórdenes alimenticios en población femenina ⁽¹³⁾. Una revisión sistemática reciente confirmó la invarianza de medida en al menos 18 grupos, incluyendo aquellos determinados por las variables sociodemográficas incluidas en este estudio ⁽⁴³⁾.

El presente estudio demuestra invarianza configuracional, métrica, escalar y estricta, según las variantes de quechua, sexo y lugar de residencia. De esta manera, los hallazgos sugieren que, en la población peruana, es posible realizar comparaciones entre pobladores quechuahablantes de distintas variantes, así como comparaciones entre varones y mujeres y entre pobladores urbanos y rurales. En ese mismo sentido, el PHQ-9 en quechua demostró invarianza de medida según edad, estado civil y nivel educativo, con repercusiones prácticas similares.

Hemos detectado algunas fortalezas y limitaciones del presente estudio que es preciso resaltar. Este es el primer estudio de adaptación cultural al quechua del PHQ-9, una herramienta muy utilizada a nivel internacional para la evaluación de los síntomas depresivos. Esto implicó un despliegue en tres regiones diferentes del Perú, usualmente desatendidas en el estudio y cuidado de su salud mental. No obstante, por tratarse de una versión escrita, los participantes requerían tener una escolaridad mínima indispensable que no siempre es posible encontrar en la población objetivo. Futuros estudios deberán superar esta barrera, para procurar llegar a quechuahablantes que aún no saben escribir o leer. Así también, aunque nuestro estudio se adhirió a los estándares internacionales para lograr la mejor adaptación cultural posible, entendemos que existen aspectos sutiles propios de cada cultura quechuahablante que no hemos podido rescatar sobre sus experiencias respecto a los síntomas que definen universalmente a la depresión. Por lo tanto, es posible que el instrumento adaptado no logre medir algunos de los síntomas depresivos en forma totalmente correcta y/o precisa en regiones del Perú donde la cultura hispanohablante tiene aún muy poca presencia. Por otra parte, la altitud puede estar asociada con la presencia de ciertos síntomas depresivos, y por ello su inclusión puede ser informativa (v.g., en un análisis de invarianza). Lamentablemente, no pudimos evaluar la altitud por razones logísticas, por lo sería útil que futuros estudios incluyan esta variable. Así también, a diferencia del

CFA multigrupos, los modelos MIMIC solo pueden evaluar los modelos de intercepto invariante y las medias factoriales. Por ello, para las variables donde utilizamos MIMIC, asumimos que el resto de los parámetros estructurales y de medida (v.g., cargas factoriales, error de varianza/covarianza, factor de varianza/covarianza) son los mismos a través de todos los niveles de estas variables. Otra limitación está relacionada al cambio realizado en el ítem 7, de «leer periódico» por «escuchar radio». Si bien este cambio tiene la intención de mejorar la adaptación cultural del instrumento, es posible que pueda ocasionar variaciones en la medición con respecto a la versión del PHQ-9 en español. Estas variaciones podrían ser ocasionadas por las diferentes características culturales propias de cada sociedad quechuahablante. Asimismo, el número de participantes fue diferente para cada departamento/variedad, y el muestreo fue no-probabilístico, lo que formalmente afecta la validez externa de las estimaciones. No obstante, esta es la mejor estimación de validez/confiabilidad del PHQ-9 en quechua disponible a la fecha.

En términos de salud pública, este es un primer paso importante hacia el conocimiento y atención de la salud mental de poblaciones históricamente desatendidas. Las tres versiones del PHQ-9 en quechua pueden incorporarse paulatinamente en las encuestas de salud nacionales (v.g. ENDES), de la misma forma podrán ser utilizados por los centros comunitarios de salud mental en las distintas regiones del país, como una herramienta de tamizaje válida y confiable.

En conclusión, el PHQ-9 adaptado a tres variantes de quechua (Central, Chanca y Cuzco-Collao) ofrece una medición unidimensional válida, confiable e invariante a través de grupos según variante del quechua, sexo, residencia (rural/urbano), edad, estado civil y nivel educativo. Dicha invarianza confirma que se pueden hacer comparaciones con las mediciones de las tres versiones en quechua del PHQ-9 a través de los grupos mencionados.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. JC: Conceptualización, Metodología, Administración del proyecto, Escritura-borrador original, Escritura-revisión y edición. FJG: Conceptualización, Investigación, Metodología, Escritura-revisión y educación. YOZ: Investigación, Metodología, Escritura-revisión y edición. FCM: Investigación, Metodología, Escritura-revisión y edición. AA: Investigación, Metodología, Escritura-revisión y edición. HGH: Investigación, Metodología, Escritura-revisión y edición. FPA: Curación de datos, Análisis formal, Escritura-borrador original, Escritura-revisión y edición. JCBA: Conceptualización, Metodología, Análisis formal, supervisión, Escritura-borrador original, Escritura-revisión y edición.

Financiamiento. La investigación fue parcialmente financiada por la Universidad Peruana Unión.

Conflictos de interés. Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Material suplementario. Disponible en la versión electrónica de la RPMESP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Villarreal-Zegarra D, Copez-Lonzoy A, Bernabé-Ortiz A, Melendez-Torres GJ, Bazo-Alvarez JC. Valid group comparisons can be made with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9): A measurement invariance study across groups by demographic characteristics. *PLOS ONE*. 2019;14(9):e0221717. doi: [10.1371/journal.pone.0221717](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221717).
- World Health Organization. Depression [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado el 5 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/depression>.
- World Health Organization. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado el 5 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>.
- Antiporta DA, Cutipé YL, Mendoza M, Celentano DD, Stuart EA, Bruni A. Depressive symptoms among Peruvian adult residents amidst a National Lockdown during the COVID-19 pandemic. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):111. doi: [10.1186/s12888-021-03107-3](https://doi.org/10.1186/s12888-021-03107-3).
- Hernández-Vásquez A, Vargas-Fernández R, Bendezu-Quispe G, Grendas LN. Depression in the Peruvian population and its associated factors: analysis of a national health survey. *J Affect Disord*. 2020;273(1):291–7. doi: [10.1016/j.jad.2020.03.100](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.100).
- American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-4) [Internet]. 2013 [citado el 13 de julio de 2022]. Disponible en: <https://psychiatry.org:443/psychiatrists/practice/dsm>
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9 Validity of a Brief Depression Severity Measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606–13. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>.
- Obbarius A, van Maasakkers L, Baer L, Clark DM, Crocker AG, de Beurs E, *et al*. Standardization of health outcomes assessment for depression and anxiety: recommendations from the ICHOM Depression and Anxiety Working Group. *Qual Life Res*. 2017;26(12):3211–25. doi: [10.1007/s11136-017-1659-5](https://doi.org/10.1007/s11136-017-1659-5).
- El-Den S, Chen TF, Gan YL, Wong E, O'Reilly CL. The psychometric properties of depression screening tools in primary healthcare settings: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;225(1):503–22. doi: [10.1016/j.jad.2017.08.060](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.060).
- Arthurs E, Steele RJ, Hudson M, Baron M, Thombs BD, Group (CSRG) Canadian Scleroderma Research. Are Scores on English and French Versions of the PHQ-9 Comparable? An Assessment of Differential Item Functioning. *PLOS ONE*. 2012;7(12):e52028. doi: [10.1371/journal.pone.0052028](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052028).
- Leung D, Wah Y, Leung SF, Chiang V, Yuen A. Measurement invariances of the PHQ-9 across gender and age groups in Chinese adolescents. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2020;12(e12381). doi: <https://doi.org/10.1111/appy.12381>.
- Muñoz-Navarro R, Cano-Vindel A, Medrano LA, Schmitz F, Ruiz-Rodríguez P, Abellán-Maeso C, *et al*. Utility of the PHQ-9 to identify major depressive disorder in adult patients in Spanish primary care centres. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):291. doi: [10.1186/s12888-017-1450-8](https://doi.org/10.1186/s12888-017-1450-8).
- Pogosova NV, Dovzhenko TV, Babin AG, Kursakov AA, Vygodin VA. Russian version of PHQ-2 and 9 questionnaires: Sensitivity and specificity in detection of depression in outpatient general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(3):18–24. Disponible en: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/51>.
- Reich H, Rief W, Brähler E, Mewes R. Cross-cultural validation of the German and Turkish versions of the PHQ-9: an IRT approach. *BMC Psychology*. 2018;6(1):26. doi: [10.1186/s40359-018-0238-z](https://doi.org/10.1186/s40359-018-0238-z).
- Wisting L, Johnson SU, Bulik CM, Andreassen OA, Rø Ø, Bang L. Psychometric properties of the Norwegian version of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) in a large female sample of adults with and without eating disorders. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):6. doi: [10.1186/s12888-020-03013-0](https://doi.org/10.1186/s12888-020-03013-0).
- Maroufzadeh S, Omani-Samani R, Almasi-Hashiani A, Amini P, Sepidarkish M. The reliability and validity of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and PHQ-2 in patients with infertility. *Reprod Health*. 2019;137(16):e. doi: <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0802-x>.
- Pranckeviciene A, Saudargiene A, Gecaite-Stonciene J, Liaugaudaite V, Griskova-Bulanova I, Simkute D, *et al*. Validation of the patient health questionnaire-9 and the generalized anxiety disorder-7 in Lithuanian student sample. *Plos One*. 2022;27(1):e0263027. doi: [10.1371/journal.pone.0263027](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263027).
- Sebera F, Nickenig JR, Umwiringirwa J, Teuwen D, Boon P, Dedeken P. Validity, reliability and cut-offs of the Patient Health Questionnaire-9 as a screening tool for depression among patients living with epilepsy in Rwanda. *Plos One*. 2020 ;12(6):e0234095. doi: [10.1371/journal.pone.0234095](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234095).
- Baas KD, Cramer AOJ, Koeter MWJ, van de Lisdonk EH, van Weert HC, Schene AH. Measurement invariance with respect to ethnicity of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *J Affect Disord*. 2011;129(1):229–35. doi: doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.026.
- Putnick DL, Bornstein MH. Measurement Invariance Conventions and Reporting: The State of the Art and Future Directions for Psychological Research. *Dev Rev*. 2016;41:71–90. doi: [10.1016/j.dr.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.dr.2016.06.004).
- Andrade L. Diez noticias sobre el quechua en el último censo peruano. *Letras (Lima)*. 2019;90(132):41–70. doi: [10.30920/letras.90.132.2](https://doi.org/10.30920/letras.90.132.2).
- Luykx A, Rivera FG, Julca F. Communicative strategies across Quechua languages. *International Journal of the Sociology of Language*. 2016 ;2016(240):159–91. doi: [10.1515/ijsl-2016-0018](https://doi.org/10.1515/ijsl-2016-0018).
- Julca F. Quechua ancashino. Una mirada actual. *Lexis*. 2011;35(2):430. Disponible en: <https://repositorio.pucp.edu.pe/index/handle/123456789/183128>.
- Cerrón-Palomino R. Lingüística quechua. Vol. 2. Lima: Centro de Estudios Rurales Andinos “Bartolomé de las Casas”; 1987. 434 p. Disponible en: <https://cbc.org.pe/producto/linguistica-quechua-2/>.
- American Educational Research Association, American Psychological Association, National Council on Measurement in Education. Estándares para Pruebas Educativas y Psicológicas [Internet]. 2nd ed. Estados Unidos: American Educational Research Association; 2018. Disponible en: https://www.testingstandards.net/uploads/7/6/6/4/76643089/spanish_standards_pdf.pdf.
- Montesinos-Segura R, Maticorena-Quevedo J, Chung-Delgado K, Pereyra-Eliás R, Taype-Rondan A, Mayta-Tristán P. Place of origin associated with depressive symptoms in health professionals performing social health service in Ancash, Peru, 2015. *Rural Remote Health*. 2018;18(2):4331. doi: [10.22605/RRH4331](https://doi.org/10.22605/RRH4331).
- Hambleton R, Merenda M, Spielberger C. Adapting Educational and Psychological Tests for Cross-Cultural Assessment [Internet]. Vol. 1. Psychology Press; 2005 [citado el 21 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.routledge.com/Adapting-Educational-and-Psychological-Tests-for-Cross-Cultural-Assessment/Hambleton-Merenda-Spielberger/p/book/9780805861761>.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Perfil sociodemográfico Informe nacional - Censos nacionales 2017: XII de Población, VII de Vivienda y III de Comunidades Indígenas [Internet]. Lima: INEI; 2018. Disponible en: https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1539/libro.pdf.
- Kyriazos TA. Applied Psychometrics: Sample Size and Sample Power Considerations in Factor Analysis (EFA, CFA) and SEM in General. *Psychology*. 2018;09(08):2207. doi: [10.4236/psych.2018.98126](https://doi.org/10.4236/psych.2018.98126).
- Widaman KF, Reise SP. Exploring the measurement invariance of psychological instruments: Applications in the substance use domain. En: *The science of prevention: Methodological advances from alcohol and substance abuse research*. Washington, DC, US: American Psychological Association; 1997. p. 281–324.

31. Brauer K, Ranger J, Ziegler M. Confirmatory Factor Analyses in Psychological Test Adaptation and Development. *Psychological Test Adaptation and Development*. 2023;4(1):4–12. doi: [10.1027/2698-1866/a000034](https://doi.org/10.1027/2698-1866/a000034).
32. Cheung GW, Rensvold RB. Evaluating Goodness-of-Fit Indexes for Testing Measurement Invariance. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*. 2002;9(2):233–55. doi: https://doi.org/10.1207/S15328007SEM0902_5.
33. Yoon M, Lai MHC. Testing Factorial Invariance With Unbalanced Samples. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*. 2018;25(2):201–13. doi: [10.1080/10705511.2017.1387859](https://doi.org/10.1080/10705511.2017.1387859).
34. Domínguez-Lara SA, Merino-Soto C. ¿Por qué es importante reportar los intervalos de confianza del coeficiente alfa de Cronbach? *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud* [Internet]. 2015;13(2):4. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/773/77340728053.pdf>.
35. McDonald R. Test Theory: A Unified Treatment [Internet]. Psychology Press; 1999 [citado el 1 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.4324/9781410601087/test-theory-roderick-mcdonald>.
36. Rosseel, Y. lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling. *Journal of Statistical Software*, 2012;48(2):1–36. doi: [10.18637/jss.v048.i02](https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02).
37. Oberski D. lavaan.survey: An R Package for Complex Survey Analysis of Structural Equation Models. *Journal of Statistical Software*. 2014;57:1–27. doi: [10.18637/jss.v057.i01](https://doi.org/10.18637/jss.v057.i01).
38. Terrence DJ. Useful Tools for Structural Equation Modeling [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cran.r-project.org/web/packages/semTools/semTools.pdf>.
39. Epskamp S. semPlot: Unified Visualizations of Structural Equation Models. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*. 2015;22(3):474–83. doi: [10.1080/10705511.2014.937847](https://doi.org/10.1080/10705511.2014.937847).
40. Komperda R. Likert-Type Survey Data Analysis with R and RStudio. En: *Computer-Aided Data Analysis in Chemical Education Research (CADACER): Advances and Avenues*. American Chemical Society; 2017. p. 91–116. (ACS Symposium Series; vol. 1260). doi: [10.1021/bk-2017-1260.ch007](https://doi.org/10.1021/bk-2017-1260.ch007).
41. Cjuno J, Figueroa-Quiñones J, Marca-Dueñas GG, Esteban RFC. Producción científica sobre depresión en poblaciones quechua hablantes: una revisión narrativa. *Terapia Psicológica*. 2021;163–74. doi: [10.4067/s0718-48082021000200163](https://doi.org/10.4067/s0718-48082021000200163).
42. Tremblay J, Pedersen D, Errazuriz C. Assessing Mental Health Outcomes of Political Violence and Civil Unrest in Peru. *Int J Soc Psychiatry*. 2009;55(5):449–63. doi: [10.1177/0020764009103214](https://doi.org/10.1177/0020764009103214).
43. Lamela D, Soreira C, Matos P, Morais A. Systematic review of the factor structure and measurement invariance of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and validation of the Portuguese version in community settings. *J Affect Disord*. 2020;276:220–33. doi: [10.1016/j.jad.2020.06.066](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.066).
44. Negeri ZF, Levis B, Sun Y, He C, Krishnan A, Wu Y, et al. Accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 for screening to detect major depression: updated systematic review and individual participant data meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:n2183. doi: [10.1136/bmj.n2183](https://doi.org/10.1136/bmj.n2183).
45. Saldivia S, Aslan J, Cova F, Vicente B, Inostroza C, Rincón P, et al. Propiedades psicométricas del PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) en centros de atención primaria de Chile. *Rev Med Chil*. 2019;147(1):53–60. doi: [10.4067/S0034-98872019000100053](https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000100053).
46. Mwangi P, Nyongesa M, Koot H, Cuijpers P, Newton C, Abubakar A. Validation of a Swahili version of the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) among adults living with HIV compared to a community sample from Kilifi, Kenya. *J Affect Disord Rep*. 2020;1. doi: [10.1016/j.jadr.2020.100013](https://doi.org/10.1016/j.jadr.2020.100013).
47. Merz EL, Malcarne VL, Roesch SC, Riley N, Sadler GR. A Multigroup Confirmatory Factor Analysis of the Patient Health Questionnaire-9 among English- and Spanish-speaking Latinas. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol*. 2011;17(3):309–16. doi: [10.1037/a0023883](https://doi.org/10.1037/a0023883).
48. Keum BT, Miller MJ, Inkelas KK. Testing the factor structure and measurement invariance of the PHQ-9 across racially diverse U.S. college students. *Psychological Assessment*. 2018;30(8):1096–106. doi: [10.1037/pas0000550](https://doi.org/10.1037/pas0000550).

ARTÍCULO ORIGINAL

EXPERIENCIAS DE USUARIOS Y FAMILIARES SOBRE LA ATENCIÓN RECIBIDA EN CENTROS DE SALUD MENTAL COMUNITARIA DE LIMA Y CALLAO DURANTE LA PANDEMIA DE LA COVID-19

Noelia Cusihuaman-Lope^{1,a}, Ana L. Vilela-Estrada^{1,b}, Victoria Cavero^{1,c}, David Villarreal-Zegarra^{2,d}, Francisco Diez-Canseco^{1,e}

¹ CRONICAS Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

² Instituto Peruano de Orientación Psicológica, Lima, Perú.

^a Bachiller en Psicología; ^b licenciada en Psicología; ^c psicóloga, magíster en Salud Mental Global; ^d psicólogo, magíster en Salud Pública y Salud Global; ^e psicólogo, magíster en Salud Pública.

RESUMEN

Objetivos. Comprender las experiencias de usuarios nuevos y continuadores de los Centros de Salud Mental Comunitaria (CSMC) de Lima y Callao, y de sus familiares, en relación a la atención en salud mental que recibieron durante la pandemia de la COVID-19. **Materiales y métodos.** Estudio cualitativo realizado entre septiembre del 2021 y febrero del 2022, en el que se entrevistó a 24 usuarios y familiares que interactuaron con los servicios brindados por tres CSMC de Lima y uno del Callao, durante la pandemia de la COVID-19. Se realizó un análisis temático de las entrevistas transcritas. **Resultados.** Los informantes percibieron que la pandemia exacerbó los síntomas de las personas con problemas de salud mental. Durante la pandemia, las atenciones de salud mental se apoyaron en el uso de tecnología, principalmente de llamadas telefónicas, las que sirvieron para monitorear el estado emocional y el tratamiento farmacológico de los usuarios, así como para programar y recordar citas. Los usuarios destacan que las llamadas telefónicas frecuentes les hicieron sentirse acompañados y resaltan el compromiso de los trabajadores de los CSMC. Como dificultades, reportan el incremento en la demanda de atención, problemas para acceder a videollamadas, y menor calidad en las atenciones virtuales. **Conclusiones.** La COVID-19 impactó emocionalmente a las personas con problemas de salud mental, a su vez, los servicios de los CSMC vieron afectada la modalidad (presencial o virtual), recursos, frecuencia, tiempo y calidad de la atención, encontrando limitaciones y beneficios en el uso de la tecnología.

Palabras clave: Atención; Salud Mental; Usuarios; Cuidadores; Servicios de Salud Comunitaria (Fuente: DeCS BIREME).

EXPERIENCES OF USERS AND FAMILY MEMBERS ON THE CARE RECEIVED AT COMMUNITY MENTAL HEALTH CENTERS IN LIMA AND CALLAO DURING THE COVID-19 PANDEMIC

ABSTRACT

Objective. To understand the experiences of new and continuing users of Community Mental Health Centers (CMHC) of Lima and Callao, and their relatives, regarding the mental health care they received during the COVID-19 pandemic. **Materials and methods.** Qualitative study conducted between September 2021 and February 2022, in which we interviewed 24 users and family members who interacted with the services provided by three CMHCs in Lima and one in Callao during the COVID-19 pandemic. We carried out a thematic analysis of the transcribed interviews. **Results.** Participants perceived that the pandemic exacerbated the symptoms of people with mental health problems. During the pandemic, mental health care relied on the use of technology, mainly telephone calls, which were used to monitor the emotional state and pharmacological treatment of users, as well as to schedule and remember appointments. The users emphasized that frequent telephone calls made them feel accompanied and highlighted the commitment of the CMHC workers. Among the difficulties, they reported an increase in the demand for care, problems in accessing video calls, and low quality in virtual care. **Conclusions.** COVID-19 had an emotional impact on people with mental health problems; in turn, CMHC services were affected by the type of care (face-to-face or virtual), resources, frequency, time and quality of care, finding limitations and benefits in the use of technology.

Keywords: Attention; Mental Health; Users; Caregivers; Community Mental Health Center (Source: MeSH NLM).

Citar como: Cusihuaman-Lope N, Vilela-Estrada AL, Cavero V, Villarreal-Zegarra D, Diez-Canseco F. Experiencias de usuarios y familiares sobre la atención recibida en centros de salud mental comunitaria de Lima y Callao durante la pandemia de la COVID-19. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):278-86. doi: 10.17843/rpmesp.2023.403.12717.

Correspondencia: Francisco Diez-Canseco; fdiezcanseco@upch.pe

Recibido: 16/03/2023
Aprobado: 01/09/2023
En línea: 25/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

Antes de la pandemia de la COVID-19, el 20% de la población peruana presentaba algún trastorno mental, y solo 3 de cada 10 residentes de Lima y del Callao que requerían atención en salud mental (SM) la recibían ⁽¹⁾. El 15 de marzo del 2020, el Gobierno peruano declaró el Estado de Emergencia Nacional e implementó medidas destinadas a prevenir y controlar la COVID-19 ⁽²⁾. En ese contexto, los recursos del sistema de salud se enfocaron en la atención de casos, generando como medida preliminar la suspensión de las consultas ambulatorias presenciales en hospitales y establecimientos de salud, incluyendo los servicios de SM ⁽³⁾.

Sin embargo, durante este escenario la prevalencia de depresión y ansiedad en Lima se incrementó significativamente, pasando, de 5,9% a 15,4% y de 3,9% a 13,3%, respectivamente ⁽⁴⁾. Durante la pandemia, los Centros de Salud Mental Comunitaria (CSMC), fueron los principales encargados de brindar atención en SM ^(5,6). Para cumplir dicha función adaptaron sus servicios de atención basados en las normativas nacionales; que incluían medidas de protección y la adaptación al uso de tecnología como la principal herramienta para brindar servicios de salud ⁽²⁾. Así, el número de atenciones de telemedicina en los CSMC del Perú, pasó de 225 entre enero y febrero del 2020 (prepandemia), a 90 000 entre mayo y agosto del 2020 (durante la pandemia) ⁽⁷⁾.

Más allá de este incremento, en la actualidad no se conoce cómo se efectuaron estas atenciones y el impacto que tuvo en los usuarios y sus familiares. Al respecto, estudios realizados durante el contexto de pandemia en Brasil ⁽⁸⁾, Ecuador ⁽⁹⁾ y Cuba ⁽¹⁰⁾ sugieren que es esencial recoger la mirada de los usuarios, en particular sus percepciones sobre la atención recibida y sus expectativas y recomendaciones, para mejorar los servicios de salud mental. Guiados por ese interés, diseñamos un estudio cualitativo con el objetivo de comprender las experiencias de usuarios nuevos y continuadores de los CSMC de Lima y Callao, y de sus familiares, en relación a la atención en salud mental que recibieron durante la pandemia de la COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio cualitativo fenomenológico ⁽¹¹⁾ basado en un paradigma ontológico; lo cual permite a los investigadores describir y comprender la dimensión existencial de los fenómenos (experiencias) con los cuales los sujetos conviven en su cotidiano ⁽¹²⁾. El estudio fue ideado, planificado y ejecutado por un equipo de profesionales en psicología e investigadores en salud pública y salud mental, quienes no tuvieron ninguna relación con los informantes.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Durante la pandemia, las atenciones en salud mental se incrementaron, y los sistemas de salud presentaron nuevos retos para lograr sus atenciones. En este contexto, resulta importante comprender cómo percibieron sus atenciones los usuarios de servicios de salud mental.

Principales hallazgos. Durante la pandemia, las atenciones en salud mental cambiaron de modalidad, recursos, frecuencia y tiempo, además, las atenciones también presenciaron limitaciones y a su vez beneficios en el uso de la tecnología. Los usuarios y sus familiares vieron afectada su salud mental.

Implicancias. Las llamadas telefónicas para programar y recordar citas, así como monitorear síntomas y tratamientos debería mantenerse o instaurarse en los Centros de Salud Mental Comunitaria.

Ámbito y participantes

El presente estudio fue parte del Proyecto RESPONSE ejecutado por el Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas (CRONICAS); para entender cómo fue la atención en cuatro CSMC de Lima y Callao, durante la pandemia. El proyecto fue trabajado mediante una metodología mixta, y para el componente cualitativo se incluyeron a participantes de diversos perfiles como: tomadores de decisiones nacionales y locales, trabajadores de salud, trabajadores administrativos, usuarios y sus familiares ⁽¹³⁾.

El estudio se realizó en cuatro CSMC que incluyeron a tres en la ciudad de Lima (Norte, Centro y Sur), y un CSMC del Callao, provincia colindante con Lima. Ambas ciudades concentran al 29,9% de la población peruana ⁽¹⁴⁾ y a 47 (19%) de los 248 CSMC existentes a nivel nacional ⁽⁵⁾. Los CSMC dan atención especializada a personas con trastornos mentales (comunes y severos) y/o problemas psicosociales ⁽⁶⁾. Cuando se recolectaron los datos, entre septiembre de 2021 y marzo 2022, el Perú atravesaba la segunda ola (noviembre 2020 - octubre 2021) y la tercera ola (octubre 2021 - abril 2022) de COVID-19, que trajeron consigo una gran cantidad de contagios y muertes ⁽¹⁵⁾.

En este artículo, se incluyen a 24 participantes usuarios de los cuatro CSMC, quienes fueron seleccionados mediante muestreo intencional y estratificado ⁽¹⁶⁾. Los participantes se dividieron en cuatro perfiles: i) usuarios nuevos, ii) usuarios continuadores, iii) familiares de usuarios nuevos y iv) familiares de usuarios continuadores, que se distribuyeron como lo detalla la Tabla 1. Se incluyeron ocho usuarios continuadores (UC) con las siguientes características: diagnóstico de un trastorno mental común (Ej. ansiedad, depresión) o severo (Ej. depresión aguda, bipolaridad, esquizofrenia), mayor de edad y con al menos tres atenciones en los tres meses previos a la declaración del

Tabla 1. Distribución de los participantes del estudio.

CSMC	Usuarios del CSMC		Familiar del usuario del CSMC		Total por CSMC
	Nuevo	Continuador	Nuevo	Continuador	
CSMC Norte	2	2	1	1	6
CSMC Centro	2	2	1	1	6
CSMC Sur	2	2	1	1	6
CSMC Callao	2	2	1	1	6
Total por perfil	8	8	4	4	24

CSMC: Centro de salud mental comunitaria

estado de emergencia sanitaria en Perú. Además, se incluyó a cuatro familiares de usuarios continuadores (FUC), mayores de edad y con conocimiento sobre la atención y tratamiento, que su familiar recibía, desde su ingreso al CSMC.

Asimismo, se incluyeron ocho usuarios nuevos (UN) con diagnóstico común o severo, mayores de edad y con al menos tres atenciones posteriores al 15 de marzo del 2020 en los CSMC, así como a cuatro familiares de estos usuarios nuevos (FUN), mayores de edad y con conocimiento sobre la atención recibida desde su ingreso al CSMC.

Técnicas e instrumentos

La recolección de datos se efectuó mediante entrevistas semiestructuradas, para las cuales el equipo de investigación construyó y validó (mediante juicio de expertos) cuatro guías de entrevistas, una para cada perfil (Material suplementario). Estas guías de entrevistas recogían información sobre tres importantes tópicos: el impacto de la pandemia en la salud mental, la experiencia sobre la atención recibida en los CSMC durante la pandemia; y las barreras y facilitadores en la atención, tópicos planteados con el objetivo de entender la relación entre los participantes y los servicios de SM situándonos en el contexto de pandemia, dentro del sistema de salud comunitario. Además, se aplicó una ficha de datos sociodemográficos a cada participante (edad, sexo, diagnóstico y tiempo de atención en el CSMC).

Procedimientos

Se solicitó autorización a las Direcciones de Salud de las que dependían los CSMC y al jefe del centro; luego los trabajadores de salud ayudaron a identificar e invitar a los usuarios y familiares que cumplían los criterios de inclusión. Quienes mostraron interés fueron contactados telefónicamente para brindarles el consentimiento informado por correo electrónico o WhatsApp, y explicarles los objetivos y procedimientos del estudio. Quienes aceptaron participar brindaron su consentimiento de manera oral, que fue grabado y almacenado, tras lo cual se programaron las entrevistas. Se excluyó a quienes no estaban en capacidad de brindar su consentimiento.

Las entrevistas se realizaron entre septiembre del 2021 y marzo del 2022 por tres investigadoras con experiencia en in-

vestigación cualitativa y salud mental. Todas las entrevistas se realizaron en una sola sesión y se realizaron telefónicamente o a través de videollamada en Zoom, tuvieron una duración promedio de 32 minutos y fueron grabadas en audio.

Análisis de datos

Una vez transcritas, se realizó un análisis temático de las entrevistas⁽¹⁷⁾. Inicialmente, dos miembros del equipo (NC y AV) hicieron codificaciones deductivas⁽¹⁸⁾ de cuatro entrevistas (una por perfil), tomando como base la guía de entrevista para crear un primer libro de códigos. Posteriormente, cuatro miembros del equipo (NC, AV, VC y RP), desarrollaron la segunda versión del libro de códigos. Éste fue utilizado por dos investigadoras (NC y AV) para hacer una codificación inductiva de cuatro entrevistas, usando el programa ATLAS.ti versión 9⁽¹⁹⁾, en la que lograron más de 95% de acuerdo en el coeficiente de concordancia durante el proceso de codificación de unidades idénticas de análisis lo que permitió identificar la triangulación de información entre los usuarios del CSMC y sus familiares. Finalmente, cada una de las investigadoras (NC, AV) analizó las entrevistas de manera individual, logrando la saturación de datos en todas las categorías de análisis.

La información fue organizada en las categorías y temas detallados en la Tabla 2.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en Lima (registro de constancia de aprobación N.º 573-33-20). Todos los participantes dieron su consentimiento informado antes de la entrevista. El equipo realizó un curso de ética y buenas prácticas clínicas.

RESULTADOS

Impacto de la pandemia en los usuarios de los CSMC

Entre los usuarios nuevos y continuadores, la COVID-19 se asoció a «muerte», «duelo», «contagios» y «encierro» debido al contexto generado por virus en el país (altas tasas de mortalidad y casos de COVID-19; siendo ello la principal

Tabla 2. Categorías y temas de análisis según perfil del participante.

Categorías	Temas	Usuarios y familiares continuadores	Usuarios y familiares nuevos
Impacto de la pandemia en la SM	Impacto de las medidas sanitarias	X	X
	Impacto de la suspensión de atenciones presenciales de los CSMC	X	-
Atención de los CSMC	Retorno de las atenciones en SM	X	-
	Motivo de consulta y ruta de acceso al CSMC		X
	Uso de tecnología en los servicios del CSMC antes de pandemia	X	-
	Uso de tecnología en los servicios del CSMC durante la pandemia	X	X
	Servicios ofrecidos por el CSMC durante la pandemia	X	X
	Características de las atenciones antes de la pandemia	X	-
	Características de las atenciones durante la pandemia	X	X
Limitaciones en la atención durante la pandemia	Dificultades en el uso de tecnología	X	X
	Limitaciones en la calidad de la atención	X	X
	Alta demanda de atención	X	X
Facilitadores en la atención durante la pandemia	Labor desempeñada por los trabajadores del CSMC	X	X
	Uso de tecnología en la atención	X	X
Recomendaciones para mejorar la atención en salud mental de los CSMC	Sugerencias de usuarios y familiares para mejorar la atención en los CSMC	X	X

CSMC: Centro de salud mental comunitaria; SM: Salud mental.

causa de impacto emocional (tristeza, angustia, miedo) en los usuarios. Asimismo, entre los usuarios continuadores, el impacto emocional estuvo también asociado a la preocupación por la continuidad de su atención, principalmente por no saber «cuándo» y «cómo» se retomaría su tratamiento de manera regular.

Al principio, cuando empezó la pandemia, pues, se quedó todo en el aire, o sea, yo, la verdad es que me quedé sin pastillas al principio, sin citas. [...] cerraron totalmente, yo estaba un poco preocupada por las pastillas (UC 02, CSMC Lima Norte)

La mayoría de usuarios (nuevos y continuadores) percibieron que la pandemia y la necesidad de adaptarse a las medidas sanitarias exacerbaban los síntomas preexistentes en personas con problemas de salud mental, percepción que fue ratificada por sus familiares, quienes acompañaron a los usuarios como sus cuidadores primarios durante la pandemia.

Con respecto a ello, los familiares de usuarios (nuevos y continuadores) mencionaron que este acompañamiento significó un incremento en la carga de sus actividades, las mismas que estuvieron relacionadas con la supervisión del cumplimiento y adherencia al tratamiento (principalmente el farmacológico y las modalidades de atención durante la pandemia), el cumplimiento de las normativas sanitarias (uso

de implementos de bioseguridad, aislamiento social, toques de queda, entre otros); y el acompañamiento y soporte socio afectivo a los usuarios. Finalmente, dicho contexto generó un impacto negativo en la salud mental de los familiares.

(...) Y teníamos que estar encerrados, no salir en la cuarentena. Fue bien caótico, el encierro y eso también deprime, hay cambios en las personas, aún así no tenga un problema psicológico. A todos nos ha afectado de una u otra manera, y con mucha razón al paciente. (FUC 02, CSMC Callao)

Atención en los CSMC durante la pandemia

Todos los usuarios continuadores y sus familiares mencionaron que durante la pandemia se suspendieron las actividades presenciales en los CSMC: solicitud de información, programación de citas, atenciones individuales y grupales, y dispensación de medicamentos. Posterior a la declaración del estado de emergencia, los usuarios de los CSMC de Lima Norte, Sur y Centro refirieron que el personal de salud se comunicó telefónicamente para informarles que, en adelante, sus atenciones serían virtuales. No obstante, una usuaria continuadora del CSMC Lima Norte, con quien no se comunicaron telefónicamente, se enteró a través de una conocida de la reanudación del CSMC, exclusivamente para la entrega

de medicamentos. Finalmente, los usuarios del CSMC de Callao, al no ser contactados por su CSMC se acercaron presencialmente a solicitar información.

A partir de marzo, no había nada de citas. Al siguiente mes, recién implantaron las llamadas telefónicas, y que, y que, creo que pasó un tiempo más (...) para que recién salgan las citas telefónicas (UC 01, CSMC Lima Sur)

En relación a los ocho usuarios nuevos, cinco de ellos no tenían historial previo de atención en salud mental, aunque la mayoría experimentó síntomas anteriormente, mismos que se exacerbaron durante la pandemia. Por esa razón, tras conocer, mediante amigos, familiares o redes sociales, los servicios ofrecidos en los CSMC, decidieron buscar ayuda. Mientras que dos usuarios fueron referidos a un CSMC porque sus establecimientos de salud habituales interrumpieron la atención en salud mental. Finalmente, una mujer fue referida desde la fiscalía por violencia familiar.

Yo no sabía que me encontraba delicada de salud mentalmente. Cuando un amigo psicólogo viene a visitarme, yo le decía 'estoy casada', pero yo soy soltera, osea tenía alucinaciones [...] él me dice: 'Me parece que tú has hecho un cortocircuito en tu cerebro' [...] Y que sería bueno que te lleven a un psiquiatra. Entonces me da la dirección del CSMC. Fui y me atendieron sin problemas (UN 01, CSMC Lima Sur)

Sobre la programación de las atenciones, los usuarios continuadores refieren que, antes de la pandemia este proceso se realizaba presencialmente. Sin embargo, todos los informantes coincidieron en que, a lo largo de la pandemia, la programación de esta, se efectuó mediante llamadas telefónicas, mismas que sirvieron para corroborar la disponibilidad de citas, fechas, horarios y modalidad de atención.

Me habían llamado una vez, dos veces... que un día no iba a haber atención porque el doctor no ha venido...o también haciéndome recordar que tengo que ir mañana...o como es en la noche, me olvido y me recuerdan que mañana a tal hora tengo cita (UN 01, CSMC Lima Norte).

Con respecto a la atención recibida durante la pandemia, los usuarios coinciden en que el personal del CSMC monitoreaba, sobre todo, su estado emocional y el cumplimiento del tratamiento farmacológico. La mayoría de usuarios y familiares identificaron que la oferta de atención presencial o virtual en los CSMC dependía de la situación de la pandemia (olas de contagio), lo que influía, además de en la modalidad de atención, en su frecuencia, en la prescripción de ciertos medicamentos y la escasez de otros, y en la derivación a servicios específicos como psicología, psiquiatría o medicina, aunado a la percepción de un incremento en la demanda de atención de los servicios del CSMC.

Me llamaban más seguido para preguntarme cómo iba, cómo estaba, mis emociones, en el caso de la psicóloga. La psiquiatra solamente cada vez que tenían que medicarme [...] La verdad es que en tiempo de pandemia han estado más atentos de cada uno (UC 01, CSMC Lima Centro).

Ellos (trabajadores del CSMC) están dándonos la medicina para el usuario, pero como no hay la Olanzapina, eso tenemos que comprarlo yo, porque no hay, estamos yendo al Noguchi para comprar ahí porque es más cómodo (FUC, CSMC Lima Norte).

En ese sentido, los usuarios continuadores con tratamiento farmacológico, reportaron que al inicio de la pandemia (marzo - mayo del 2020), el primer contacto con sus CSMC fue por vía telefónica y, aunque inicialmente no les ofrecieron retomar sus atenciones individuales, sí pudieron programar el recojo de sus fármacos, y en algunos casos les extendieron la validez de sus recetas para reducir su asistencia al CSMC y evitar exponerlos a posibles contagios. Además, algunos usuarios pudieron recoger sus medicamentos en los CSMC tras recibir, vía WhatsApp, la foto de sus recetas físicas firmadas por el médico tratante.

El doctor me decía 'le voy a mandar para 2 meses su medicamento porque ya no puede estar viniendo continuamente'. Entonces, él me decía 'Usted va a recoger su receta en el centro de salud'. Yo iba con mi DNI, me daban la receta y me daban el medicamento con las indicaciones (UC 01, CSMC Callao).

Posteriormente, como indican los usuarios nuevos y continuadores, los CSMC priorizaron la atención individual mediante videollamadas a través de Zoom, Meet o WhatsApp. Sin embargo, esta estrategia presentó algunas dificultades descritas en el siguiente apartado, por lo que fue reemplazada por llamadas telefónicas. Unos meses después, entre la primera ola y los primeros meses de la segunda ola (agosto - diciembre del 2020), algunos CSMC de Lima Sur, Centro y Callao retomaron las atenciones presenciales en psicología y psiquiatría. Los usuarios de Callao, mencionaron que sus atenciones duraban hasta 45 minutos, mientras que los usuarios de Lima Sur, Lima Centro y Lima Norte mencionaron que sus atenciones duraron entre 15 y 30 minutos. Los usuarios coincidieron que, en promedio, la frecuencia de atención era cada tres semanas. No obstante, durante el pico de la segunda ola (diciembre del 2020 - abril del 2021), y durante los primeros meses de la tercera ola (enero - marzo del 2022), volvió a priorizarse la atención a distancia, principalmente con llamadas telefónicas, que duraban en promedio 15 minutos y se podían dar cada dos semanas.

Hacíamos las citas telefónicas... y él me llamaba (trabajador del CSMC), era una vez al mes que se encontraban

conmigo (presencialmente), me preguntaban cómo estaba. Y ya luego me decía: ¿Vas a seguir la misma medicación? Y con esta pastilla, me indicaba, en cualquier momento tenía que yo ir a recoger solamente la receta, nada más, al centro (UC 01, CSMC Lima Sur).

En general, la mayoría de usuarios continuadores no percibieron diferencias importantes en la duración y la frecuencia de sus atenciones en comparación a antes de la pandemia, además percibieron que el uso de llamadas telefónicas y mensajería por WhatsApp fue transversal a las modalidades de atención durante la pandemia.

Dificultades en la atención durante la pandemia

La mayoría de participantes consideraron que la principal dificultad durante la pandemia fue adaptarse a las videollamadas para retomar sus atenciones individuales en los CSMC. Lo cual se puede comprender debido a las siguientes razones descritas por los usuarios: la baja calidad de la señal de Internet en sus domicilios, el gasto que suponía recargar datos de Internet para acceder a las videollamadas, y su desconocimiento en el uso de plataformas como Zoom o Meet. Por estos motivos, los usuarios identificaron que las videollamadas, como modalidad para la atención individual, duraron poco tiempo.

Como compartía los datos, por ejemplo, mi Internet a veces no funcionaba bien... tuve que hacer un costo adicional para poner Internet Hogar, con más megas, para poder llevar estas sesiones (UC 01, CSMC Lima Centro).

Si no podíamos hacer videollamadas, ellos optaban por llamadas telefónicas, tanto el psicólogo como el psiquiatra (UC 01, CSMC Callao).

Otra dificultad percibida por ambos grupos de usuarios estuvo referida a la calidad de las atenciones virtuales. Haciendo énfasis en su preferencia en las atenciones presenciales, ya que esta modalidad de atención supuso para los usuarios un contacto más directo con sus proveedores; y acceder a las instalaciones de los CSMC para recibir sus consultas, fue relacionado con la posibilidad de contar con un espacio privado e íntimo. En ese sentido, dado que las atenciones virtuales no contaban con estas características fue percibida como una metodología con menor efectividad en su tratamiento.

Lo que sí [...] un poco es mi tratamiento, ¿no?, porque cuando era presencial era mejor... como que yo sentía que el tratamiento iba funcionando mejor, de manera más... Que evolucionaba de mejor manera. En cambio, virtual no... no, no me parecía (UC 01, CSMC Lima Centro).

Otra dificultad reportada por los usuarios fue el incremento en la demanda de atención, la cual fue descrita como la principal causa de la saturación de las líneas telefónicas de los CSMC. Esto generó que las citas que se programaban

vía telefónica tarden en ser contestadas por el personal del CSMC, o en su defecto, que se agotaran rápidamente, debiendo solicitar citas extras o, en algunos casos, reduciendo la frecuencia de atención.

Había muchos pacientes que estaban llamando.....me ocupaba toda la mañana. Había unos días que llamaba toda la mañana y contestaban recién cuando llegaba la tarde, y era un poco tedioso (UC 01, CSMC Lima Sur).

Facilitadores y beneficios en las atenciones durante la pandemia

Todos los informantes resaltaron que la labor que desempeñó el personal de los CSMC permitió el cumplimiento y la continuidad de su tratamiento. Coincidieron en que, a pesar de que el personal tuvo que enfrentar sus propios retos y exponer su vida para continuar las atenciones, no «desmayaron» en su labor. Además, refirieron que, en todo momento, el personal de los CSMC buscó alternativas para que los usuarios sean atendidos, brindándoles citas extras y/o llamándolos constantemente.

Te sientes importante, que les importas a ellos, ¿no? En ningún momento, como te digo, ellos desmayaron, no tomaron como pretexto la pandemia para dejar al paciente, de ninguna manera. Al contrario, estuvieron ahí más pendientes que nunca (UC 01, CSMC Lima Centro).

La mayoría de participantes, resaltó que la incorporación de llamadas telefónicas para monitorearlos, así como para programar y recordar citas, fue beneficiosa y ayudó a los usuarios a sentirse «más acompañados». Finalmente, aunque las líneas estaban frecuentemente saturadas, consideran que programar sus citas por teléfono fue ventajoso, porque evitaban las filas y aglomeraciones dentro del CSMC.

Se preocupaban (los trabajadores del CSMC) de mi salud y me hacían sentir que era importante (UC 01, CSMC Callao).

Pero siempre han estado presentes (trabajadores del CSMC) (...) a mí me gustaba siempre verlas, porque, este, no sé, estaba, necesitaba verlas para poder sentirme bien, siempre me llamaban para programar la cita. Y siempre me llamaban para recordarme (UC 01, CSMC Lima Centro).

Recomendaciones para la atención en el CSMC

Al ser consultados sobre sus recomendaciones para mejorar la atención de los CSMC, los usuarios y sus familiares consideraron importante la reapertura de actividades grupales, como el «club psicosocial», un espacio donde los usuarios son acogidos y acompañados en su proceso de integración en la comunidad. Al hacerse las entrevistas, estas actividades se habían retomado, aunque virtualmente, solo en un CSMC.

Además, varios usuarios entrevistados mientras predominaban las atenciones virtuales, recomendaron que se retomen las atenciones presenciales. Una tercera recomendación fue que las llamadas telefónicas continuarán, principalmente para monitorear su estado de salud mental, recordarles sus citas y coordinar la entrega de medicamentos. Finalmente, algunos usuarios y familiares recomendaron que se establezcan canales de comunicación entre los usuarios y el CSMC a través de redes sociales.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio describe las experiencias de los usuarios de los CSMC y de sus familiares en relación a la atención de salud mental ofrecida en CSMC durante la pandemia.

Los participantes perciben un agravamiento del malestar emocional entre los usuarios, vinculado a las limitaciones para realizar sus actividades cotidianas y a la incertidumbre sobre la continuidad de su atención, pero además al temor por contagiarse de la COVID-19, o perder algún familiar a causa de esta enfermedad. El marco de estas experiencias son las estrictas restricciones que se implementaron en el Perú, como los «toques de queda»⁽²⁰⁾, pero además la alta mortalidad de la COVID-19, durante largo tiempo, siendo una de las más altas del mundo⁽¹⁵⁾. En línea con nuestros resultados, un estudio en China, con pacientes no psiquiátricos y psiquiátricos, concluyó que los segundos presentaban síntomas más elevados de estrés, depresión, ansiedad, e insomnio en la pandemia, y más preocupaciones sobre su salud física, irritabilidad e ideación suicida durante los meses con más restricciones⁽²¹⁾.

Además, en este contexto, los familiares de los usuarios experimentaron un aumento de su carga de trabajo y desgaste emocional, lo que coincide con un estudio realizado en México, que evidenció que la carga de los cuidadores de personas con discapacidad, especialmente con enfermedades crónicas, se agudizó durante la pandemia⁽²²⁾.

Un resultado importante es la identificación de cambios en la atención ofrecida por los CSMC durante la pandemia. En el Perú se interrumpió las atenciones presenciales en salud mental frente a la urgencia de la COVID-19, al igual que mayoría de países del mundo⁽²³⁾. Así, si bien las normativas peruanas priorizaban la atención en salud mental, no contemplaban dicha atención en medio de una emergencia sanitaria, por lo que fue necesario crear lineamientos para garantizar esta atención utilizando tecnología⁽⁶⁾. Algo similar se evidenció en el 70% de países del mundo, que adoptaron la telemedicina como principal vía para proveer atenciones en salud mental durante la pandemia⁽²⁴⁾.

En el Perú; sin embargo, el sistema de salud no cuenta con el equipamiento y tecnología adecuada, por lo que muchos usuarios carecen de equipos, servicios y recursos

para acceder a la telemedicina, lo que limitó su uso fundamentalmente a llamadas telefónicas y mensajes desde los CSMC para programar las atenciones individuales virtuales o presenciales, recordatorio de citas y monitorear el estado de salud de los usuarios. Aun así, las llamadas telefónicas fueron una estrategia factible y efectiva; además, fueron bien recibidas por los usuarios en Perú. Contexto similar, se evidenció en México, en donde las videollamadas fueron también, en ocasiones, reemplazadas por llamadas telefónicas, las mismas que resultaban más accesibles para los usuarios⁽²⁴⁾. El uso de llamadas se dio también en países ricos, como Australia, donde se usaron para realizar consultas remotas de enfermería, psiquiatría, psicología y trabajo social, con buena aceptación de los usuarios⁽²⁵⁾.

Nuestros hallazgos revelan la preferencia de las atenciones presenciales sobre las virtuales. La evidencia internacional sobre la aceptación de servicios de telemedicina es heterogénea. Por un lado, se considera que puede afectar el vínculo terapéutico entre usuario y proveedor, y dificulta la evaluación de ciertos signos y síntomas, mientras que, por otro lado, ofrece continuidad a la atención en salud mental⁽²⁶⁾. Entre los usuarios de los CSMC, la menor preferencia por las atenciones virtuales podría deberse, en parte, a las dificultades que enfrentaron para tener una adecuada conexión de Internet durante las consultas remotas.

A nivel del sistema de salud, es importante resaltar que la implementación de estrategias tecnológicas requiere de inversión adicional, aunque según la Organización Mundial de la Salud solo el 17% de los países contó con financiación extra para los requerimientos en la implementación de telemedicina durante la pandemia⁽²³⁾. En el Perú, si bien existió un mayor presupuesto asignado para los servicios de salud mental, la información disponible no revela si este financiamiento se destinó a dotar de equipamiento e Internet a los CSMC y entrenar al personal, estrategias recomendadas por los lineamientos internacionales⁽²⁶⁾.

El uso de la tecnología en la pandemia permitió dar continuidad al tratamiento de los usuarios de los CSMC, pero enfrentó varias limitaciones. Al ser la salud mental una prioridad del Estado, pero además un aspecto esencial en emergencias como la pandemia, el sistema de salud debe invertir en equipos y servicios de telefonía e Internet, así como en entrenamiento, que garantice que prestadores, usuarios y familiares pueden ofrecer y recibir atenciones remotas sin dificultades. La evidencia revela que, si bien la telemedicina supone una reestructuración del sistema y una inversión económica al inicio, los servicios de telemedicina en salud mental resultan ser costoefectivos a mediano plazo⁽²⁷⁾.

Además, dado que el uso de llamadas telefónicas para programar y recordar citas, así como monitorear síntomas y tratamientos fue positivamente valorado y ha mostrado buenos resultados en otros países⁽²⁵⁾, debería mantenerse y profundizarse en los CSMC. Se podrían, por ejemplo, añadir

llamadas para monitorear el estado emocional, con preguntas estandarizadas, como otros estudios recomiendan ⁽²⁸⁾.

Asimismo, tomando en cuenta la sobrecarga que la pandemia supuso para los cuidadores, resulta importante ofrecerles tanto orientación para acompañar a los usuarios como soporte emocional para protegerlos y permitirles continuar con su labor de cuidado ⁽²⁹⁾.

En relación a las limitaciones del estudio, el grupo investigador, tuvo que orientar virtualmente a usuarios a resolver problemas con el uso de Zoom, y en algunos casos, se tuvieron que adaptar las videollamadas a llamadas telefónicas, debido a los recursos de los usuarios. Las entrevistas se realizaron en distintos momentos, durante la segunda y tercera ola de la pandemia, por lo que las experiencias de los participantes podrían diferir, en parte, por el contexto. A eso podrían sumarse algunos sesgos de recuerdo por el tiempo transcurrido desde el inicio de la pandemia. Sin embargo, las entrevistas se realizaron con una guía semiestructurada que permitía guiar al participante a través de los distintos momentos de su atención en salud mental. Una fortaleza del estudio fue contar con la participación de familiares de los usuarios (nuevos y continuadores), esto permitió que la información recolectada tenga un mayor respaldo.

En conclusión este estudio que recogió las narrativas de diferentes actores (pacientes nuevos, continuadores y sus familiares) encontró que la pandemia de la COVID-19, las restricciones sanitarias y sociales, y el cierre de establecimientos de salud mental, exacerbaron los síntomas de las personas con problemas de salud mental y aumentó la carga emocional, física y social en los cuidadores. Tras suspenderse las citas presenciales, la atención en los CSMC se retomó con apoyo de la tecnología, principalmente de llamadas telefónicas y mensajería móvil que sirvieron para

efectuar atenciones individuales, programar y recordar citas, y para monitorear el estado emocional y tratamiento de los usuarios. Las limitaciones descritas por los usuarios en sus atenciones fueron: el incremento en la demanda de atención, dificultades para acceder a videollamadas, y una percepción de que las atenciones virtuales tenían un menor impacto en su recuperación. Sin embargo, también se identificaron facilitadores para la atención, como el compromiso del personal de salud y el uso frecuente de llamadas telefónicas, que permitieron a los usuarios sentirse acompañados durante el contexto de pandemia.

Agradecimientos. A Rubí Paredes Angeles, por haber participado en la recolección de datos, así como en la revisión final. A Gil Portocarrero y a Jimena Rivas, por formar parte del grupo entrevistador.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. NCL: Conceptualización. Análisis de datos. Redacción–borrador original. Aprobación de la versión final. AV: Conceptualización. Análisis de datos. Redacción–borrador original. Aprobación de la versión final. VC: Conceptualización. Análisis de datos. Redacción–borrador original. Aprobación de la versión final. DVZ: Conceptualización. Aprobación de la versión final. FDC: Conceptualización. Análisis de datos. Redacción–borrador original. Aprobación de la versión final.

Financiamiento. Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés. Los autores reportan no tener conflictos de interés al diseñar el estudio, recolectar los datos o escribir el manuscrito.

Material suplementario. Disponible en la versión electrónica de la RPMESP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Documento técnico: Plan de salud mental Perú. 2020-2021. [Internet]. Lima: MINSA; 2020. [Citado el 16 de marzo del 2023]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5092.pdf>.
2. Decreto Supremo N.º 008-2020-SA [Internet]. Lima; 2020 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/483010-008-2020-sa>.
3. El Peruano. Suspenden consultas externas en hospitales del Minsa y Essalud [Internet]. 2020 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://elperuano.pe/noticia/93120-suspenden-consultas-externas-en-hospitales-del-minsa-y-essalud>.
4. Una de cada ocho personas ha sufrido algún trastorno mental en Lima debido a la COVID-19 [Internet]. Lima: MINSA; 2021 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/542921-minsa-una-de-cada-ocho-personas-ha-sufrido-algun-trastorno-mental-en-lima-debido-a-la-covid-19>.
5. Conocer los centros de salud mental comunitaria en el Perú [Internet]. Lima: MINSA; 2023 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/10942-conocer-los-centros-de-salud-mental-comunitaria-en-el-peru>.
6. Resolución ministerial N.º 186-2020-SA [Internet]. Lima: MINSA; 2020 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/581977/RM_186-2020-MINSA.PD-F?v=1586881246.
7. Centros de salud mental comunitarios han brindado 431795 atenciones a través del servicio de telemedicina [Internet]. Lima: MINSA; 2020 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/302551-centros-de-salud-mental-comunitarios-han-brindado-431-795-atenciones-a-traves-del-servicio-de-telemedicina>.
8. Minervino AJ, Oliveira MB de, Cunha KAL da, Berezta YTA. Desafíos en salud mental durante la pandemia: informe de experiencia. *Rev Bioét.* 2021; 28:647-54.
9. Reyes VE, Castillo ALT, Jiménez NH, Zapata SA, Sterckx ES. Salud mental, virtualidad y pandemia: Experiencias de Psico Escucha PUCE. *Mundos Plurales - Revista Latinoamericana de Políticas y Acción Pública.* 2020;7(2):55-74.
10. Martínez Sosa JB, González Guerra A, Carreño Martínez G, Fonseca Fernández M, Calderín Quiñones BC, Serrano ILM, *et al.* Experiencia de trabajo mediante psicogrupo WhatsApp en pacientes con trastornos neuróticos y sus familiares en tiempos de COVID19. *MediSur.* 2021;19(4):551-63.
11. Guillen F, Elida D. Investigación cualitativa: Método fenomenológico hermenéutico. *Propos Represent.* 2019;7(1):201-29. doi: [10.20511/pyr2019.v7n1.267](https://doi.org/10.20511/pyr2019.v7n1.267).

12. do Prado ML, de Souza ML, Monticelli M, Cometto MC, Gómez PF. Investigación cualitativa
13. Diez Canseco F, Cavero V, Vilela-Estrada AL. Proyecto RESPONSE: Atención en los Centros de Salud Mental Comunitaria durante la pandemia por COVID-19: Un estudio de métodos mixtos con tomadores de decisiones, trabajadores de salud, administrativos, usuarios y sus familiares [Internet]. Lima: CRONICAS; 2020 [citado el 23 de junio de 2023]. Disponible en: <https://cronicas-upch.pe/proyecto-response-atencion-en-los-centros-de-salud-mental-comunitaria-durante-la-pandemia-por-covid-19-un-estudio-de-metodos-mixtos-con-tomadores-de-decisiones-trabajadores-de-salud-administrativo/>.
14. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Lima supera los 10 millones de habitantes al año 2022. Lima: INEI; 2022 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://m.inei.gob.pe/prensa/noticias/lima-supera-los-10-millones-de-habitantes-al-ano-2022-13297/>.
15. Fowks J. Perú registra la mayor tasa de mortalidad del mundo por la covid [Internet]. El País. 2021 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://elpais.com/internacional/2021-06-01/peru-eleva-de-68000-a-180000-los-muertos-por-la-pandemia-de-la-covid-19.html>.
16. Patton M. Qualitative evaluation and research methods. [Internet]. Sage; 1990 [Citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://legacy.oise.utoronto.ca/research/field-centres/ross/ctl1014/Patton1990.pdf>.
17. Virginia Braun; Victoria Clarke. Thematic Analysis: A Practical Guide [Internet]. SAGE Publications Inc. 2021 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://us.sagepub.com/en-us/nam/thematic-analysis/book248481>.
18. González Gil T, Cano Arana A. Introducción al análisis de datos en investigación cualitativa: Tipos de análisis y proceso de codificación (II). NURE investigación: Revista Científica de enfermería. 2010;(45):9.
19. Atlas.ti Versión 9 [Internet]. ATLAS.ti. [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://atlasti.com>.
20. Fowks J. Perú restringe la salida a la calle por género [Internet]. El País. 2020 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://elpais.com/internacional/2020-04-04/peru-restringe-la-salida-a-la-calle-por-genero.html>.
21. Hao F, Tan W, Jiang L, Zhang L, Zhao X, Zou Y, *et al*. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain Behav Immun*. 2020;87:100-6. doi: [10.1016/j.bbi.2020.04.069](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.069).
22. Salcedo Gómez M, Morales Chainé S, Treviño Santa Cruz CL, Ramírez Valdés B, López Montoya A, Robles García R, *et al*. Riesgos a la Salud Mental de las Personas Cuidadoras durante la Pandemia por COVID-19 en México. *Acta de Investigación Psicológica*. 2022;12(3):18-31. doi: [10.22201/fpsi.20074719e.2022.3.459](https://doi.org/10.22201/fpsi.20074719e.2022.3.459).
23. World Health Organization. COVID-19 disrupting mental health services in most countries, WHO survey [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado el 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/05-10-2020-covid-19-disrupting-mental-health-services-in-most-countries-who-survey>.
24. Monraz-Pérez S, Pacheco-López A, Castorena-Maldonado A, Benítez-Pérez RE, Thirión-Romero I, López-Estrada E del C, *et al*. Telemedicina durante la pandemia por COVID-19. *Neumol Cir Torax*. 2021;80(2):132-40. doi: [10.35366/100996](https://doi.org/10.35366/100996).
25. Kavoor AR, Chakravarthy K, John T. Remote consultations in the era of COVID-19 pandemic: Preliminary experience in a regional Australian public acute mental health care setting. *Asian J Psychiatr*. 2020;51:102074. doi: [10.1016/j.ajp.2020.102074](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102074).
26. Schriger SH, Klein MR, Last BS, Fernandez-Marcote S, Dallard N, Jones B, *et al*. Community Mental Health Clinicians' Perspectives on Telehealth During the COVID-19 Pandemic: Mixed Methods Study. *JMIR Pediatr Parent*. 2022;5(1):e29250. doi: [10.2196/29250](https://doi.org/10.2196/29250).
27. Scott Kruse C, Karem P, Shifflett K, Vegi L, Ravi K, Brooks M. Evaluating barriers to adopting telemedicine worldwide: A systematic review. *J Telemed Telecare*. 2018;24(1):4-12. doi: [10.1177/1357633X16674087](https://doi.org/10.1177/1357633X16674087).
28. Jacobson Vann JC, Jacobson RM, Coyne-Beasley T, Asafu-Adjei JK, Szilagyi PG. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD003941. doi: [10.1002/14651858.CD003941.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003941.pub3).
29. Sun Y, Ji M, Leng M, Li X, Zhang X, Wang Z. Comparative efficacy of 11 non-pharmacological interventions on depression, anxiety, quality of life, and caregiver burden for informal caregivers of people with dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2022;129:104204. doi: [10.1016/j.ijnurstu.2022.104204](https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104204).

ARTÍCULO ORIGINAL

NEUTRALIZACIÓN DEL VIRUS SARS-CoV-2 (LINAJE B.1.1) POR SUERO HIPERINMUNE DE LLAMA (*Lama glama*) EN CULTIVO DE CÉLULAS VERO

Verónica Yaniro^{1,a}, Silvia Capristano^{1,b}, Henri Bailon^{1,c}, Juan Lévano^{1,d}, Marco Galarza^{1,a}, David García^{1,e}, Omar Cáceres^{1,a}, Carlos Padilla^{1,a}, Harrison Montejo^{1,e}, Paquita García^{2,b}, Mary Celis^{3,e}, Silvia Seraylan^{4,a}, Yessica Garayar^{4,d}, Miryam Palomino^{2,f}

¹ Laboratorio de Referencia Nacional de Biotecnología y Biología Molecular, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

² Laboratorio de Referencia Nacional de Infecciones Metaxénicas Virales, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

³ Laboratorio de Referencia Nacional de Virus Respiratorios, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

⁴ Centro Nacional de Producción de Biológicos, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

^a Biólogo(a); ^b tecnólogo médico; ^c biólogo, magíster en Bioquímica y Biología Molecular; ^d médico veterinario; ^e técnico de laboratorio; ^f bióloga, doctora en Ciencias.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la respuesta serológica de anticuerpos de una llama (*Lama glama*) a la inmunización del virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) y la capacidad neutralizante del suero de llama hiperinmune frente al virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) en células Vero. **Materiales y métodos.** Se inmunizó una llama con el virus SARS-CoV-2 inactivado (Linaje B.1.1) y se analizaron muestras de suero para evaluar el nivel de anticuerpos mediante ELISA, así como la reactividad a antígenos de SARS-CoV-2 mediante Western Blot. Además, se evaluó la neutralización viral en cultivos celulares por la Prueba de Neutralización por Reducción de Placas (PRNT, por sus siglas en inglés). **Resultados.** Se observó un aumento en la seroreactividad en la llama inmunizada desde la semana 4 en adelante. Los títulos de anticuerpos fueron más elevados en el séptimo refuerzo de inmunización. Los resultados de Western Blot confirmaron los hallazgos positivos del ELISA, y los anticuerpos del suero inmune reconocieron varias proteínas virales. El ensayo de neutralización (PRNT) mostró una neutralización viral visible, concordante con los resultados de ELISA y Western Blot. **Conclusiones.** Los hallazgos sugieren que el suero hiperinmune de llama podría constituir una fuente de anticuerpos terapéuticos contra las infecciones por el virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) y que deberá ser evaluado en estudios posteriores.

Palabras clave: Coronavirus; SARS-CoV-2; Lama glama; Pruebas de Neutralización; Seroterapia para COVID-19 (fuente: DeCS BIREME).

NEUTRALIZATION OF SARS-CoV-2 (LINEAGE B.1.1) BY HYPERIMMUNE LLAMA (*Lama glama*) SERUM IN VERO CELL CULTURE

ABSTRACT

Objective. To evaluate the serological antibody response of a llama (*Lama glama*) to SARS-CoV-2 (B.1.1 lineage) immunization and the neutralizing capacity of hyperimmune llama serum against SARS-CoV-2 virus (B.1.1 lineage) in Vero cells. **Materials and methods.** A llama was immunized with inactivated SARS-CoV-2 (B.1.1 lineage). Serum samples were analyzed to evaluate the level of antibodies by ELISA, as well as reactivity to SARS-CoV-2 antigens by Western Blot. In addition, viral neutralization in cell cultures was assessed by the Plate Reduction Neutralization Test (PRNT). **Results.** Seroreactivity increased in the immunized llama from week 4 onwards. Antibody titers were the highest after the seventh immunization booster. Western blot results confirmed the positive ELISA findings, and immune serum antibodies recognized several viral proteins. The neutralization assay (PRNT) showed visible viral neutralization, which was in accordance with the ELISA and Western Blot results. **Conclusions.** The findings suggest that hyperimmune llama serum could constitute a source of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 infections (lineage B.1.1), and should be studied in further research.

Keywords: Coronavirus; SARS-CoV-2; Lama glama; Neutralization Tests; COVID-19 Serotherapy (source: MeSH NLM).

Citar como: Yaniro V, Capristano S, Bailon H, Lévano J, Galarza M, García D, et al. Neutralización del virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) por suero hiperinmune de llama (*Lama glama*) en cultivo de células Vero. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):287-96. doi: 10.17843/rpmesp.2023.403.12509.

Correspondencia: Henri Bailon; hbailon@ins.gob.pe

Recibido: 05/01/2023

Aprobado: 01/09/2023

En línea: 27/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2, que causa la enfermedad por coronavirus (COVID-19), surgió a finales de 2019 en Wuhan, China, desencadenando una pandemia con más de 765 millones de casos confirmados y más de 6,9 millones de fallecimientos⁽¹⁾. Este virus, similar al coronavirus responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), puede producir una enfermedad respiratoria grave caracterizada por fiebre, dificultad para respirar e infiltración pulmonar e inflamación^(2,3). Sin embargo, a diferencia de sus predecesores, el virus SARS-CoV-2 se propaga eficazmente, provocando casos asintomáticos y favoreciendo su diseminación mundial; por lo que, se espera permanezca por mucho tiempo o se convierta en una enfermedad endémica. Una de las razones importantes para considerar que la COVID-19 se convertirá en una enfermedad endémica en el futuro es que ya se ha demostrado que el virus SARS-CoV-2 es capaz de acumular mutaciones genéticas, generando nuevas variantes genéticas del virus (Alfa, Beta, Gama, Delta y Ómicron) que son capaces de evadir la prevención por las vacunas o tratamientos existentes^(1,4).

En la actualidad, existen escasos fármacos aprobados para el tratamiento clínico de esta enfermedad, y algunos de ellos, aún se encuentran en ensayos clínicos^(4,5). Esta pandemia ha planteado la necesidad urgente de medicamentos efectivos, específicos y rápidamente accesibles contra la COVID-19^(6,7). Estudios previos informaron la utilidad potencial del plasma humano de personas convalecientes para tratar la COVID-19⁽⁸⁻¹⁰⁾; sin embargo, el plasma de personas convalecientes es difícil de encontrar y requiere mucho tiempo producirlo debido a la necesidad de detectar personas convalecientes y un proceso costoso para garantizar un producto con alta eficiencia y calidad, aprobado para uso humano. Actualmente, no se dispone de un protocolo de diagnóstico para detectar individuos hiperinmunes de forma rutinaria, y generar grandes cantidades de este producto para satisfacer la demanda clínica resulta inviable⁽¹⁰⁾.

Para explorar alternativas de tratamiento para la COVID-19 distintas al plasma humano, es importante considerar el uso de algunos animales mayores (caballo, oveja o llamas) como fuente de investigación de anticuerpos terapéuticos; pues el enfoque animal todavía se usa ampliamente hoy en día en el tratamiento del envenenamiento por picaduras de serpientes, escorpiones y arañas^(11,12); a través de un proceso que consiste en recolectar suero rico en anticuerpos después de inyectar las toxinas animales en los caballos; y aunque este método puede parecer anticuado, todavía se usa en todo el mundo y salva vidas⁽¹²⁾.

Aunque las inmunoglobulinas de origen animal brindan tratamientos efectivos para algunos casos como el envenenamiento por picaduras de serpientes, también debemos considerar el riesgo que conlleva este método; pues la ad-

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Actualmente, existen pocos estudios sobre el uso de animales como potenciales fuentes de sueros o anticuerpos neutralizantes del virus SARS-CoV-2; por ello es necesario realizar investigaciones en esta área para abordar el problema.

Principales hallazgos. El suero hiperinmune de la llama (*Lama glama*) es capaz de neutralizar la infección del virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) en cultivo de células Vero.

Implicancias. Los resultados de este estudio sugieren que el suero inmune de llama podría ser una fuente potencial de anticuerpos neutralizantes del virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1), para ser usados en otras investigaciones preclínicas y clínicas sobre el tratamiento de la COVID-19.

ministración intravenosa de inmunoglobulinas derivadas de animales está asociada con el desarrollo de reacciones adversas tempranas y tardías y anafilaxia, conocida como enfermedad del suero. En este contexto de anticuerpos derivados de animales con actividad neutralizante contra patógenos y/o toxinas; un estudio reciente informó que los antisueros generados en caballos pueden neutralizar eficazmente el virus SARS-CoV-2 *in vitro*⁽¹³⁾.

Algunas especies de camélidos como la llama (*Lama glama*) son de especial interés en el estudio de sueros neutralizantes de venenos; además, es utilizada debido a su gran capacidad de adaptación a muchos ambientes climáticos y por ser un animal dócil. En un estudio previo, demostramos la utilidad del suero de llama hiperinmune inducido por inmunización, para neutralizar los efectos tóxicos y la letalidad del veneno de la serpiente *Bothrops atrox* en ratón⁽¹⁴⁾. Aunque el uso de animales en medicina ha disminuido en los últimos años, la escala de la crisis actual requiere un enfoque múltiple que inevitablemente implica el uso holístico y complementario de animales para controlar al virus SARS-CoV-2 y los futuros virus emergentes que afectan tanto a los humanos como los animales con los que conviven. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta serológica de anticuerpos de una llama (*Lama glama*) a la inmunización con el virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) y la capacidad neutralizante del suero de llama hiperinmune frente al virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) en células Vero.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

El presente estudio fue de tipo experimental. Se inmunizó una llama con el virus SARS-CoV-2 inactivado (Linaje B.1.1)

y se evaluó la respuesta de anticuerpos por ensayo de ELISA y Western Blot en el suero inmune; y se evaluó la neutralización viral en cultivo celular por la Prueba de Neutralización por Reducción de Placas (PRNT, por sus siglas en inglés).

Material biológico

Animal de experimentación

Se utilizó un espécimen de llama (*Lama glama*) macho de tres años que fue alimentado con heno de alfalfa, concentrado y agua *ad libitum*. Previo a la experimentación pasó un periodo de evaluación veterinaria y cuarentena de 40 días. El animal procedía de un centro agropecuario (SAIS Pachacútec), se encontraba sano y estuvo en seguimiento veterinario continuo durante el período de experimentación.

Virus SARS-CoV-2

La cepa del virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) fue proporcionada por el área de aislamiento viral del Laboratorio Nacional de Referencia de Virus Respiratorios del Instituto Nacional de Salud (INS), Perú.

Células Vero

Utilizamos la línea celular Vero 81 ATCC CCL-81™, derivada del riñón del mono verde africano (*Cercopithecus aethiops*), utilizada por diversas instituciones de investigación en el aislamiento del virus SARS-CoV-2. La línea celular Vero 81 provino del Banco de células del Centro Nacional de Salud Pública del INS, Perú.

Procedimientos

Obtención del virus SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 obtenido a partir de una muestra de hisopado nasofaríngeo, con resultado positivo por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés), previamente filtrada, se inoculó en células Vero 81 (Figura 1A). El virus fue aislado en un Laboratorio de Bioseguridad Nivel 3 (BSL-3, por sus siglas en inglés), siguiendo los protocolos establecidos; los sobrenadantes se centrifugaron, se alicuotaron y se cuantificó por el método de titulación de placa contando las Unidades Formadoras de Placa (UFP).

El sobrenadante del cultivo se precipitó con PEG 20% + NaCl 2,5 M, se centrifugó, y el sedimento se resuspendió en 1 mL del volumen final de tampón HEPES 1X pH 7,4. Se extrajo el ARN viral, usando el Maxwell 16 Viral Total Nucleic Acid Purification Kit (Promega), y fue amplificado usando el kit Allplex™ SARS CoV2 Assay de Seegene. Este virus también fue caracterizado por secuenciamiento genómico para determinar su genotipo o linaje genético.

El perfil de proteínas de los sobrenadantes de cultivos virales y el virus purificado se analizaron en geles de poli-acrilamida al 15%, usando el marcador de proteínas Spectra™ Multicolor (Thermo Scientific # 26623).

Inmunización de Lama glama con virus SARS-CoV-2

Las inmunizaciones de la llama se realizaron con el virus SARS-CoV-2 previamente purificado e inactivado por calor como inóculo. Se aplicó como inóculo una dosis de $1,5 \times 10^5$ UFP/mL del virus, en una mezcla de proporción 1:1 entre el virus y el adyuvante (FAMA # 3030-GERBU). El volumen total del inóculo, 2 mL (1 mL de virus y 1 mL de adyuvante) se inyectó por vía subcutánea en el dorso de la llama, distribuyendo el inóculo proporcionalmente en cuatro lugares del dorso del animal, y alternando entre ambos lados del lomo del animal entre cada inoculación. El calendario de inmunización consistió en una primera dosis y siete refuerzos con la misma dosis del virus SARS-CoV-2 purificado e inactivado en un intervalo semanal (Figura 1).

ELISA para la medición de anticuerpos de Lama glama contra viriones SARS-CoV-2

Se obtuvieron 10 mL de muestras de sangre total, antes de la primera y después de cada una de las inmunizaciones, para la colecta de suero preinmune e inmune. El antígeno viral SARS-CoV-2 completo se diluyó en tampón de carbonato (0,015 M Na₂CO₃, 0,035 M NaHCO₃) hasta una concentración final de 3×10^5 UFP/mL. A la placa se le aplicó 100 µL/pocillo del antígeno viral diluido, y se incubó toda la noche a 4° C. Se retiró el exceso de antígeno, se añadieron 250 µL de tampón de bloqueo (PBS 1X con 2% leche descremada), se incubó a temperatura ambiente (TA) durante 1 hora. Los sueros a titular se diluyeron de 1:200 a 1:1600 en el tampón de dilución de suero y conjugado (TSC: PBS 1X con leche descremada 0,1% y Tween 20 0,05%), así como el control negativo (suero pre-inmune de la llama antes de las inmunizaciones) y blanco (tampón de carbonato sin antígeno). Se retiró el tampón de bloqueo excedente y se lavó cinco veces con tampón de lavado (TL: 1X PBS, Tween 20 al 0,05%), luego se agregó 100 µL del suero diluido a cada pocillo, los sueros se corrieron por duplicado, y se incubó durante una hora a TA. Se retiró el suero excedente y se lavó cinco veces con TL y luego se agregó 100 µL de conjugado (anticuerpo anti-IgG de llama marcado con (H+L)-Peroxidasa) diluido 1:5000 en TSC; y se incubó durante una hora a TA, se retiró el exceso del conjugado y se lavó cinco veces con TL, se añadió 100 µL de sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) a cada pocillo, y se incubó durante 15 minutos a TA en oscuridad. Finalmente, se añadió a cada pocillo 50 µL de solución de parada (0,5 M de H₂SO₄). La placa se leyó en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 450 nm.

Western Blot

El lisado del virus SARS-CoV-2 completo se analizó mediante electroforesis en gel de poli-acrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE, por sus siglas en inglés) en un gel de poli-acrilamida al 12%, con tampón tris glicina 1X; y el gel se transfirió a una membrana de difluoruro de polivinilideno (PVDF) (Thermo Scientific # 88518) previamente

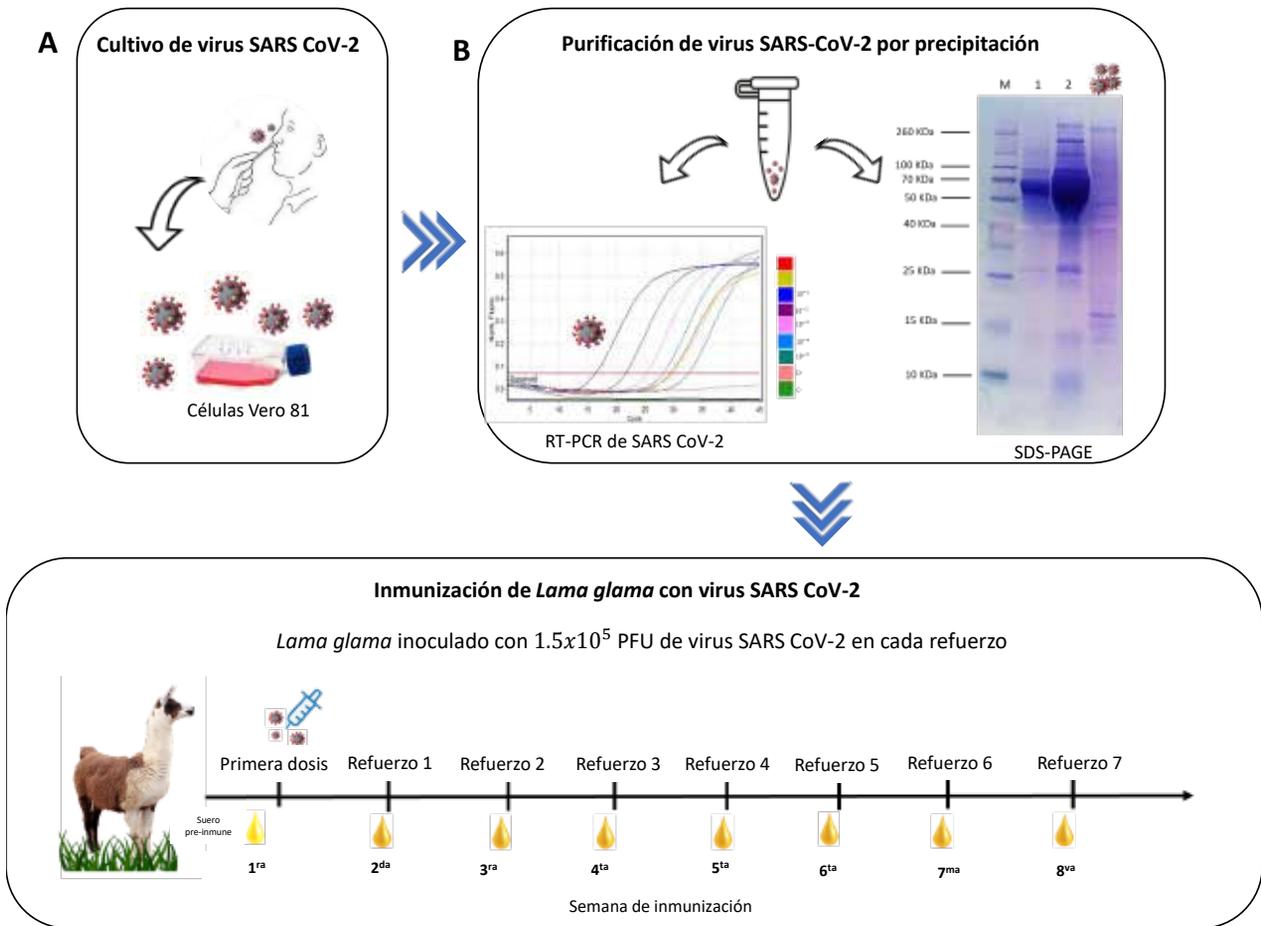


Figura 1. Purificación del virus SARS-CoV-2 e inmunización de llama. (A) Aislamiento del virus SARS-CoV-2. (B) Purificación del virus SARS-CoV-2: El virus purificado por precipitación se analizó por PCR en tiempo real y SDS-PAGE (M) Marcador de peso molecular de proteínas (Thermo Scientific #26623). (1) Sobrenadante de cultivo del virus SARS-CoV-2. (2) Medio de mantenimiento del cultivo. (3) Virus SARS-CoV-2 purificado por precipitación (2,5 M NaCl + 20% PEG 6000). (C) Esquema de inmunizaciones de la llama. La llama fue inmunizada con el virus SARS-CoV-2 purificado e inactivado por calor. Se le aplicó una primera dosis y 7 refuerzos.

activada con metanol absoluto. El proceso de transferencia se realizó a 25 V durante 40 minutos usando tampón de transferencia (tris 25 mM, glicina 192 mM, metanol al 20%, SDS al 0,05%) en una celda de transferencia semi-seca Trans-Blot SD (Biorad). La membrana se colocó en solución de bloqueo (PBS 1X, Tween 20 0,1%) y se incubó durante una hora a 60 rpm. Luego, la membrana se colocó en una dilución 1/1000 de suero hiperinmune de llama inmunizado con SARS-CoV-2 diluido en tampón de bloqueo, durante una hora a 60 rpm. La membrana se retiró de la dilución de suero y se colocó en la solución de lavado (1X PBS, Tween 20) durante 5 minutos a 60 rpm; este proceso de lavado se realizó tres veces. La membrana se colocó en una dilución 1/5000 de anticuerpo anti-IgG de llama conjugada con peroxidasa diluida en tampón de bloqueo durante una hora a 60 rpm. La membrana se colocó sobre una base de mica de plástico transparente y se añadió

la solución de detección (Western blot ultrasensible HRP sustrato-TAKARA) preparada según las recomendaciones del fabricante y se detectó la señal quimio luminiscente utilizando el sistema de detección Chemidoc XRS+ (BioRad).

Prueba de neutralización viral de reducción de placa

Los niveles de anticuerpos neutralizantes son medidos mediante la PRNT, que es considerada la prueba estándar de oro para medir los anticuerpos neutralizantes de un suero (15). Se sembraron células Vero 81 ($1,8 \times 10^5$ células por pocillo) en placas de cultivo celular de 24 pocillos en medio EMEM suplementado con FBS al 10% y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Las muestras de suero de llama se inactivaron con calor a 56 °C durante 30 minutos y diluciones en serie se incubaron con stock de virus SARS-CoV-2 (40-50 UFP) durante una hora a 37 °C. La mezcla de virus-suero y los controles (virus de control, medio de dilución) se inocularon en células Vero 81 y se incubaron a 37 °C

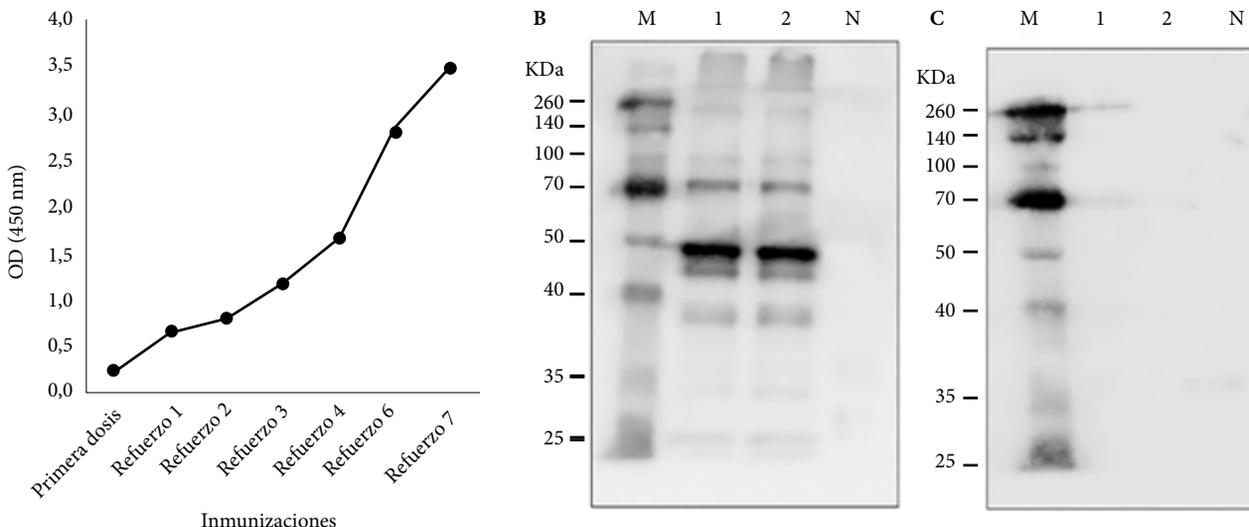


Figura 2. Respuesta de anticuerpos de llama a la inmunización del virus SARS-CoV-2. Los anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2 se midieron mediante ensayo ELISA en suero de llama después del refuerzo (A). Los viriones de SARS-CoV-2 purificados e inactivados se usaron como antígeno para el ensayo ELISA. El análisis de Western Blot (B y C) usó el lisado de proteína de virus completo (carriles 1 y 2), conjugado de IgG anti-llama con peroxidasa y BSA como proteína negativa (carril N). (B) Suero hiperinmune de llama como anticuerpo primario. (C) Suero humano negativo a SARS-CoV-2 como anticuerpo primario. (M) Marcador de peso molecular de proteínas (Thermo Scientific # 26623).

durante 1 hora 30 minutos, y luego se agregó 1 mL de medio de recubrimiento de carboximetilcelulosa al 0,75%. Las células se incubaron a 37 °C en CO₂ al 5% durante cinco días. Las células se tiñeron con cristal violeta y se cuantificó la UFP para el cálculo del título PRNT50. Cada muestra de suero se analizó por duplicado.

Análisis estadístico

Se utilizó el software estadístico R Studio para calcular el título PRNT50 por análisis probit con intervalo de confianza (IC) del 95%⁽¹⁵⁾. Para el análisis de comparación entre ensayos ELISA y PRNT se utilizó el programa Microsoft Excel 2016.

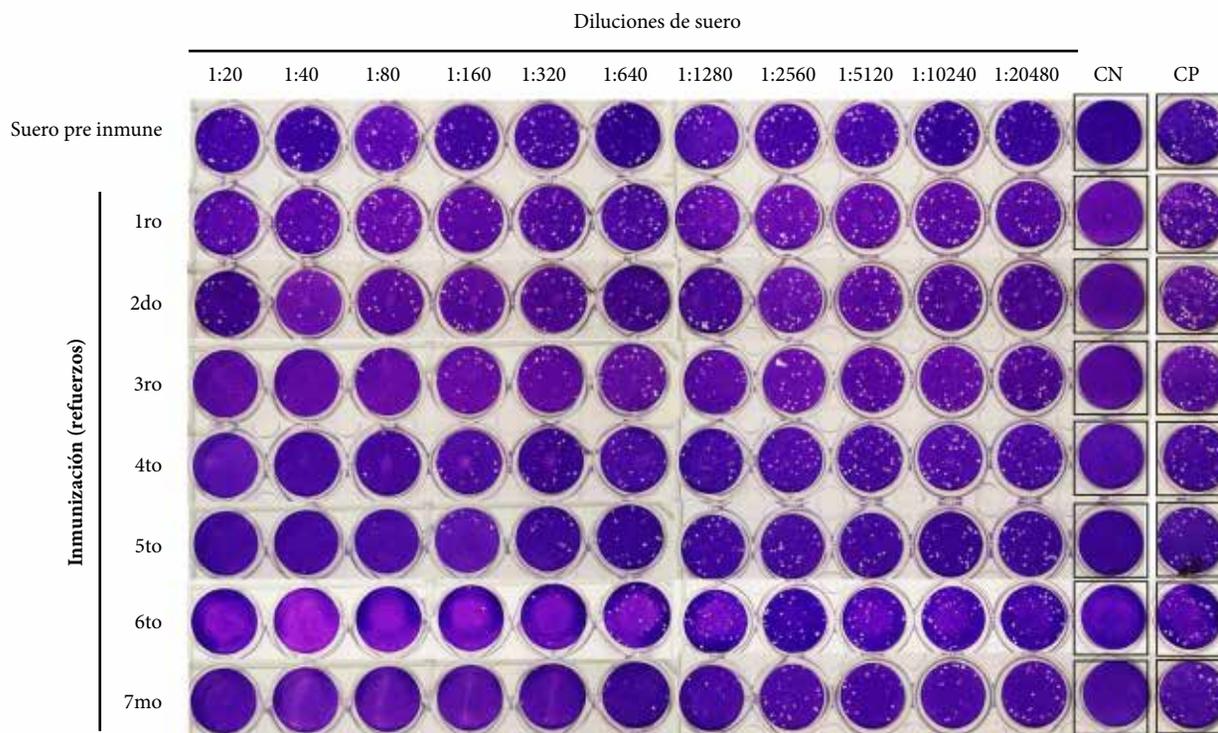


Figura 3. Prueba de Neutralización por Reducción de Placa (PRNT) de suero hiperinmune de llama. CN: Control negativo (solo células, sin virus), CP: Control de virus.

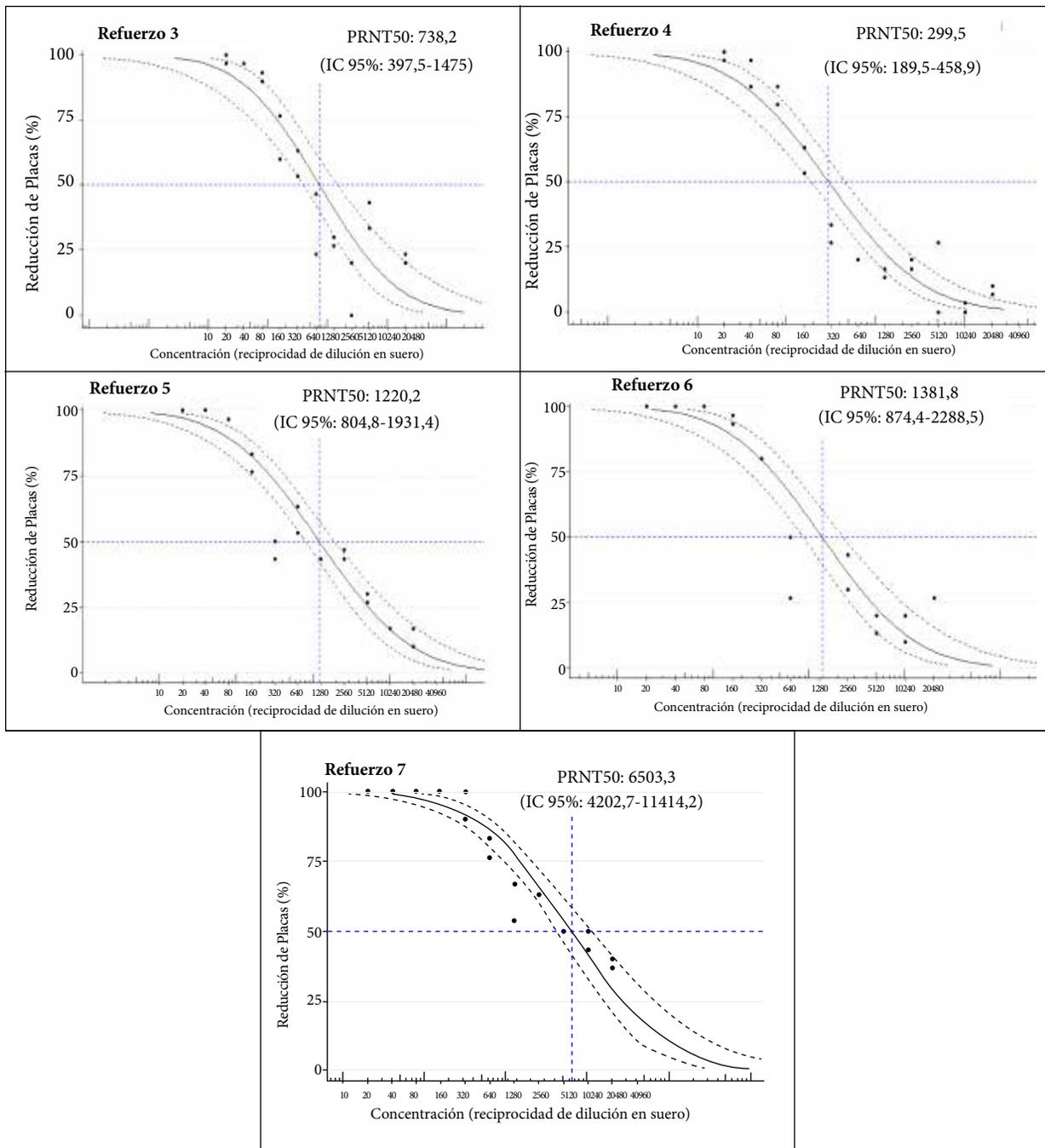


Figura 4. Análisis de los resultados de la Prueba de Neutralización por Reducción de Placas (PRNT). El valor de PRNT50 se calculó a partir de los recuentos de reducción de placas y se indica dicho valor luego de cada reforzamiento de inmunización (Reforzamientos 3 al 7).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional para el Uso de Animales de Experimentación del Instituto Nacional de Salud del Perú (Código OI-040-20).

RESULTADOS

El cultivo del virus SARS-CoV-2 tenía un título viral de 1,5 x 10⁶ UFP/mL, y la purificación del virus por precipitación dio

como resultado una suspensión opaca después de resuspender el precipitado. La inactivación de los viriones se realizó calentando la muestra a 56 °C durante una hora, y se verificó por cultivo (datos no mostrados); y esta purificación se verificó analizando los viriones por RT-PCR; observándose la detección de los genes RdRP y S específicos que confirman la identidad del virus SARS-CoV-2 (Figura 1B). El secuenciamiento genómico determinó que el linaje genético del virus cultivado fue el linaje B.1.1.

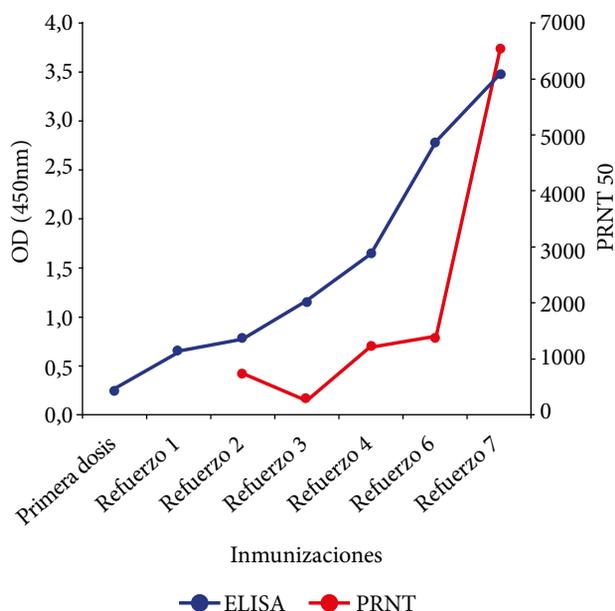


Figura 5. Análisis de comparación entre ensayos ELISA y PRNT.

En el análisis de electroforesis SDS-PAGE se observó que, el sobrenadante del cultivo del virus SARS-CoV-2; así como el medio de cultivo solo, contiene otras proteínas abundantes además de las proteínas del virión. Tras la purificación de los viriones por precipitación, estas proteínas del medio de cultivo son eliminadas y sólo se observaron las proteínas del virus SARS-CoV-2 (Figura 1B).

El ensayo ELISA para detectar anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2 en suero de llama reveló que los títulos de anticuerpos IgG aumentaron en las muestras de suero de acuerdo con el aumento de los refuerzos de inmunización; y este aumento en la respuesta de anticuerpos fue más evidente a partir de la cuarta semana después del inicio de las inmunizaciones, alcanzando el máximo en el séptimo refuerzo (Figura 2A). Los resultados del análisis de Western Blot demostraron la reactividad del antígeno total del virus SARS-CoV-2 al suero inmune de llama obtenido después del séptimo refuerzo de inmunización con el mismo virus SARS-CoV-2; además no se observó reacción de los antígenos del virus con el suero de una persona sana (control negativo) (Figura 2B). La respuesta a la inmunización, evaluada por ensayos ELISA y PRNT, mostró un aumento progresivo de anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2 a medida que aumentaban las inmunizaciones (Figuras 2-5). Se observó un aumento en la neutralización del virus por el suero hiperinmune obtenido después del mayor número de inmunizaciones; evidenciado por la ausencia o reducción del conteo de placas virales en el ensayo de neutralización PRNT para los sueros recolectados después de la cuarta semana de inmunización (Figura 3).

La potencia o capacidad de neutralización viral del suero de llama se mide por los valores PRNT50 del ensayo PRNT,

y se observa que estos valores son mayores a medida que se aumentan las dosis de inmunización y se correlacionan con los títulos de anticuerpos de los sueros estudiados (Figura 4-5). El valor PRNT50 máximo alcanzado después de los siete refuerzos fue PRNT50 = 6506,3 (IC al 95 %: 4202,7-11414,2).

DISCUSIÓN

El presente estudio analizó la respuesta inmune de la llama a la inmunización con el virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1), y la capacidad de este suero hiperinmune para neutralizar la infección por el virus (linaje B.1.1) en un cultivo de células Vero; mostrando resultados alentadores en la investigación de nuevos posibles tratamientos de COVID-19 en base a nanoanticuerpos de camélidos. En nuestro estudio se encontró que después de la cuarta semana hubo un aumento significativo en la serorreactividad al virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1), con títulos más altos de anticuerpos en el séptimo refuerzo de inmunización u octava semana. Asimismo, el ensayo PRNT mostró una neutralización viral visible que fue concordante con los resultados de ELISA y Western Blot analizados. Esto sugiere que el suero hiperinmune de llama podría ser usado como una posible fuente de anticuerpos terapéuticos contra las infecciones por el virus SARS-CoV-2.

Actualmente, no existe un tratamiento claramente definido para combatir la infección por el virus SARS-CoV-2, en casos de COVID-19, aunque se han realizado estudios de anticuerpos capaces de neutralizar o inhibir la infección por el virus^(16,17), y la estrategia de control más eficaz en este momento es la vacunación en todo el mundo. Sin embargo, la aparición continua de nuevas variantes genéticas del virus representa un desafío tanto a los tratamientos como a las vacunas existentes^(1,4).

Algunas especies de camélidos como la llama (*Lama glama*) y el camello (*Camelus sp.*) son de especial interés en el estudio y producción de sueros neutralizantes de venenos^(18,19). Estudios previos han descrito la capacidad del suero inmune de llama para neutralizar los venenos de algunas especies de serpientes⁽¹⁴⁾, y del suero de camélidos para neutralizar los venenos de escorpiones^(18,19).

Los diferentes estudios con el virus SARS-CoV-2 requieren tener el virus en forma pura, ya sea en su forma activa para estudios de infección, o el virus inactivo para utilizarlo como antígeno, por ejemplo en inmunizaciones^(20,21); para ello, los restos celulares y el componente del medio deben ser eliminados de los cultivos virales, para que no interfieran con los procedimientos experimentales. La mayoría de los protocolos para la concentración y purificación de virus utilizan un proceso de precipitación de viriones del cultivo, utilizando soluciones saturadas; en nuestro estudio, se utilizó una solución saturada de polietilenglicol y cloruro de sodio para precipitar viriones del sobrenadante del cultivo

del virus SARS-COV-2 en células Vero, y este precipitado se resuspendió en tampón HEPES.

Los viriones purificados también deben ser inactivados para procedimientos experimentales que no impliquen infección por el virus o no lo requieran en su forma activa, para evitar el riesgo de infección del personal. Se han documentado diferentes métodos de inactivación como la inactivación por radiación gamma, luz UV-C, formaldehído, y glutaraldehído⁽²⁰⁻²³⁾. En este estudio se evaluaron dos métodos de inactivación de virus, utilizando beta-propiolactona e inactivación por calor, ambos métodos resultaron efectivos, pero se optó por utilizar la inactivación por calor para evitar el riesgo de modificaciones químicas de los viriones, o toxicidad por beta-propiolactona; ya que estos viriones se utilizarían para las inmunizaciones en la llama.

El adyuvante más utilizado para la inmunización en muchos estudios es el adyuvante de Freund; en nuestro estudio utilizamos el adyuvante GERBU FAMA⁽¹⁴⁾, que ha sido diseñado para la inmunización de animales mayores, para producir una mejor respuesta inmune y menos reacciones alérgicas o efectos adversos. Además, la inmunización subcutánea de cada dosis se utilizó en diferentes puntos de inoculación porque se ha reportado que produce una mejor respuesta inmune. El adyuvante GERBU FAMA produjo una buena respuesta inmunológica como lo demuestran los resultados de ELISA y Western Blot.

La respuesta inmune de la llama después de las inmunizaciones con el virus se evidenció en el aumento de los títulos de anticuerpos específicos para el virus SARS-CoV-2, a partir de la cuarta semana de inmunización, medidos por los ensayos ELISA y PRNT, utilizando los viriones inactivados de SARS-CoV-2 como antígeno. El análisis de Western Blot demostró el reconocimiento de las proteínas del antígeno total del virus SARS-CoV-2 por los anticuerpos totales contra el virus, presentes en el suero obtenido después del séptimo refuerzo de inmunización. Debido a que las inmunizaciones se realizaron con el virus SARS-CoV-2 completo purificado e inactivado; la respuesta inmune de la llama producirá anticuerpos contra las diferentes proteínas del virus; especialmente para las proteínas más inmunogénicas o abundantes; por esta razón, el ensayo Western Blot muestra el reconocimiento de varias proteínas virales por parte de los anticuerpos presentes en el suero hiperinmune.

Se observó la neutralización del linaje B.1.1 del virus SARS-CoV-2 por los sueros recolectados a partir de la cuarta semana de inmunización; observándose el aumento progresivo de los valores de neutralización PRNT50 a mayores dosis de inmunización, PRNT50 = 1:6506,3 (IC al 95%: 4202,7-11414,2). Entonces, nuestro suero de llama hiperinmune también podría servir como fuente para la purificación de anticuerpos específicos dirigidos a proteínas virales clave como *Spike* o RBD; o incluso para aislar anticuerpos monoclonales de la llama inmunizada.

En diferentes estudios destinados a producir anticuerpos específicos, se han inmunizado diferentes especies de animales, como musarañas, ratones transgénicos que expresan ACE2 humano, hamsters^(24,25) y alpacas^(26,27); pero estas inmunizaciones generalmente se realizan con antígenos puros o proteínas recombinantes como la proteína espiga. En nuestro estudio; de forma similar a otros estudios en camélidos con el SARS-CoV-2^(26,27), la inmunización de una llama con el virus SARS-CoV-2 completo ha demostrado generar anticuerpos que pueden reconocer los antígenos del virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) y neutralizar la infección en células Vero.

Inicialmente, al no existir tratamientos para una nueva enfermedad como la COVID-19, se planteó como posible terapia el uso de plasma inmune de personas que habían superado la infección por COVID-19, obteniendo resultados a favor y en contra de estudios preliminares⁽⁸⁻¹⁰⁾; posteriormente, se han aislado anticuerpos monoclonales de la sangre de pacientes infectados que muestran actividad neutralizante a la infección por el virus SARS-CoV-2^(28,29); algunos de los cuales, como REGN-COV2, un cóctel de mAb ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de COVID-19⁽³⁰⁾; pero también algunos de estos medicamentos basados en anticuerpos monoclonales han ido perdiendo eficacia por la aparición de variantes genéticas del virus SARS-CoV-2 (Alfa, Beta, Gama, Delta y Ómicron). Actualmente, ya existen medicamentos aprobados por la FDA orientados a tratar personas vulnerables con casos leves o moderados de la COVID-19 (remdesivir, paxlovid y lagevrio, entre otros)⁽³⁰⁾.

El suero hiperinmune completo de llama contiene un gran número de anticuerpos, de los cuales sólo una fracción de ellos son anticuerpos neutralizantes; por ello, la utilidad del suero inmune con actividad neutralizante del virus SARS-CoV-2 radica en el potencial para identificar y aislar anticuerpos que neutralicen dianas específicas del virus, como la proteína espiga y su dominio RBD; que es la proteína que se une al receptor de la célula ACE2 y permite la infección por el virus SARS-CoV-2. En nuestro estudio, el suero hiperinmune de llama reaccionó a las bandas de proteínas del virus SARS-CoV-2 completo en el análisis de Western Blot; lo que sugiere que las inmunizaciones con el virus completo indujeron también anticuerpos contra la proteína de espiga en el suero; esto podría explicar en parte la capacidad del suero inmune para neutralizar el virus SARS-CoV-2 en cultivo de células Vero; ya que la proteína espiga es clave para la infección por el virus en las células.

Algunas limitaciones del estudio fueron trabajar con anticuerpos totales y no poder purificar o aislar los anticuerpos neutralizantes específicos del virus SARS-CoV-2. Además, en este estudio no se pudieron incluir más variantes del virus SARS-CoV-2 debido a la complejidad de su cultivo en un ambiente de bioseguridad tipo 3 y de estandarizar las pruebas de neutralización en cultivos celulares con cada variante

del virus. Por último, solo se identificó al virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1), por lo tanto, futuros estudios son requeridos para evidenciar si el efecto encontrado en el presente estudio podría observarse en otros linajes o variantes.

En conclusión, nuestro estudio demostró que la inmunización de una llama (*Lama glama*) con el virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) produce una respuesta inmune específica de anticuerpos y, por lo tanto, los anticuerpos en el suero hiperinmune tienen una actividad neutralizante viral en el cultivo de células Vero. Nuestros hallazgos revelan que las llamas podrían ser animales útiles para la evaluación terapéutica de anticuerpos contra la infección por el virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1).

Agradecimientos: Agradecemos a Ivette Cuellar y Karolyn Vega por su asistencia en la inmunización de la llama y la recolección de muestras de sangre. También agradecemos a

Alejandro Arenas y Yesler Pariona (INS) por su gran apoyo en el manejo de la llama.

Contribuciones de los autores: HB, VY y SC: Conceptualización. Investigación. Metodología. Redacción - borrador original. Redacción - revisión y edición. VY, SV, MP, DG, MC, JL, MG, OC, CP, HM, PG, SS y YG: Investigación. Análisis formal. Redacción - borrador original. Redacción - revisión y edición.

Financiamiento. Esta investigación fue financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología del Perú (CONCYTEC-FONDECYT), subvención 069-2020-FONDECYT; y fondos no monetarios del Instituto Nacional de Salud (INS).

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Panamericana de la Salud. La COVID-19 es ahora un problema de salud establecido y persistente [Internet]. OPS/O
- MS; 2023 [citado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/8-5-2023-covid-19-es-ahora-problema-salud-establecido-persistente#:~:text=a%20reunión%20que%20la,los%20programas%20de%20salud%20regulares>.
- Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci*. 2020;77:13-16. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.
- Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL, Nasser MI, Yang MH, Zhu P, *et al.* Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):99. doi: 10.1186/s40249-020-00691-6.
- Biancolella M, Colona VL, Mehrian-Shai R, Watt JL, Luzzatto L, Novelli G, *et al.* COVID-19 2022 update: transition of the pandemic to the endemic phase. *Hum Genomics*. 2022;16(1):19. doi: 10.1186/s40246-022-00392-1.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- Zhang Q, Wang Y, Qi C, Shen L, Li J. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *J Med Virol*. 2020;92:540-545. doi: 10.1002/jmv.25733.
- Nascimento Junior JAC, Santos AM, Quintans-Júnior LJ, Walker CIB, Borges LP, Serafini MR. SARS, MERS and SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2020;30(8):567-579. doi: 10.1080/13543776.2020.1772231.
- Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, *et al.* Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020;26(11):1708-1713. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9.
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
- Jorda A, Kussmann M, Kolenchery N, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, *et al.* Convalescent Plasma Treatment in Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:817829. doi: 10.3389/fimmu.2022.817829.
- Sapsuthipap S, Leong PK, Akewan S, Pratanaphon R, Tan NH, Ratanabanangkoon K. Effective equine immunization protocol for production of potent poly-specific antisera against *Calloselasma rhodostoma*, *Cryptelytrops albolabris* and *Daboia siamensis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(3):e0003609. doi: 10.1371/journal.pntd.0003609.
- Gutiérrez JM, León G, Burnouf T. Antivenoms for the treatment of snakebite envenomings: The road ahead. *Biologicals*. 2011;39(3):129-142. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.02.005.
- Pan X, Zhou P, Fan T, Wu Y, Zhang J, Shi X, *et al.* Immunoglobulin fragment F(ab')₂ against RBD potently neutralizes SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Res*. 2020;182:104868. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104868.
- Bailon Calderon H, Colque Alave EG, Yaniro Coronel VO, Padilla Rojas C, Galarza Pérez M, Cáceres Rey OA, *et al.* Neutralización de la actividad letal del veneno de serpiente *Bothrops atrox* por suero hiperinmune de llama (*Lama glama*). *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020;37(3):446-53. doi: 10.17843/rpmesp.2020.373.4597.
- Bewley KR, Coombes NS, Gagnon L, McInroy L, Baker N, Shaik I, *et al.* Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by wild-type plaque reduction neutralization, microneutralization and pseudotyped virus neutralization assays. *Nat Protoc*. 2021;16(6):3114-3140. doi: 10.1038/s41596-021-00536-y.
- Brouwer PJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, *et al.* Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020;369(6504):643-650. doi: 10.1126/science.abc5902.
- Chi X, Yan R, Zhang J, Zhang G, Zhang Y, Hao M, *et al.* A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369(6504):650-655. doi: 10.1126/science.abc6952.
- Darvish M, Ebrahimi SA, Shahbazzadeh D, Bagheri KP, Behdani M, Shokrgozar MA. Camelid antivenom development and potential *in vivo* neutralization of *Hottentotta saulcyi* scorpion venom. *Toxicon*. 2016;113:70-5. doi: 10.1016/j.toxicon.2016.01.063.
- Meddeb-Mouelhi F, Bouhaouala-Zahar B, Benlasfar Z, Hammadi M, Mejrji T, Moslah M, *et al.* Immunized camel sera and derived immunoglobulin subclasses neutralizing *Androctonus australis hector* scorpion toxins. *Toxicon*. 2003;42(7):785-91. doi: 10.1016/j.toxicon.2003.10.021.
- Patterson EI, Prince T, Anderson ER, Casas-Sanchez A, Smith SL, Cansado-Utrilla C, *et al.* Methods of Inactivation of SARS-CoV-2 for Downstream Biological Assays. *J Infect Dis*. 2020;222(9):1462-1467. doi: 10.1093/infdis/jiaa507.

22. Fadaei A. Viral Inactivation with Emphasis on SARS-CoV-2 Using Physical and Chemical Disinfectants. *ScientificWorldJournal*. 2021;2021:9342748. doi: [10.1155/2021/9342748](https://doi.org/10.1155/2021/9342748).
23. He Y, Zhou Y, Siddiqui P, Jiang S. Inactivated SARS-CoV vaccine elicits high titers of spike protein-specific antibodies that block receptor binding and virus entry. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;325(2):445-52. doi: [10.1016/j.bbrc.2004.10.052](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.10.052).
24. Huo J, Zhao Y, Ren J, Zhou D, Duyvesteyn HME, Ginn HM, *et al*. Neutralization of SARS-CoV-2 by Destruction of the Prefusion Spike. *Cell Host Microbe*. 2020;28(3):445-454.e6. doi: [10.1016/j.chom.2020.06.010](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.010).
25. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, *et al*. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(28):16587-16595. doi: [10.1073/pnas.2009799117](https://doi.org/10.1073/pnas.2009799117).
26. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, Fung K, Choy KT, Wong AYL, *et al*. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020;583(7818):834-838. doi: [10.1038/s41586-020-2342-5](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5).
27. Esparza TJ, Martin NP, Anderson GP, Goldman ER, Brody DL. High affinity nanobodies block SARS-CoV-2 spike receptor binding domain interaction with human angiotensin converting enzyme. *Sci Rep*. 2020;10(1):22370. doi: [10.1038/s41598-020-79036-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-79036-0).
28. Hanke L, Vidakovics Perez L, Sheward DJ, Das H, Schulte T, Moliner-Morro A, *et al*. An alpaca nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by blocking receptor interaction. *Nat Commun*. 2020;11(1):4420. doi: [10.1038/s41467-020-18174-5](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18174-5).
29. Kim C, Ryu DK, Lee J, Kim YI, Seo JM, Kim YG, *et al*. A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Commun*. 2021;12(1):288. doi: [10.1038/s41467-020-20602-5](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20602-5).
30. Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He WT, *et al*. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science*. 2020;369(6506):956-963. doi: [10.1126/science.abc7520](https://doi.org/10.1126/science.abc7520).
31. U.S. Food and Drug Administration. Conozca sus opciones de tratamiento contra el COVID-19 [Internet]. FDA; 2023 [citado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/conozca-sus-opciones-de-tratamiento-contra-el-covid-19>.

ARTÍCULO ORIGINAL

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO DE SUSPENSIÓN BASADO EN CÉLULAS VERO PARA LA DETECCIÓN DEL VIRUS ZIKA

Dina Popuche^{1,a}, Alfredo Huaman^{1,b}, Steev Loyola^{1,2,3,c}, María Silva^{1,d}, Sarah A. Jenkins^{1,4,e}, Carolina Guevara^{1,f}

¹ U.S. Naval Medical Research Unit SOUTH, Lima, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

³ Vysnova Partners Inc., Maryland, EE.UU.

⁴ Naval Medical Research Center, Silver Spring, EE.UU.

^a Tecnólogo médico; ^b enfermero naval; ^c Tecnólogo médico, Magíster en Epidemiología; ^d Médico Veterinario, Doctora en Genética Molecular y Bioquímica; ^e Biólogo, Doctora en Ciencias Biomédicas; ^f Biólogo, Magíster en Microbiología.

RESUMEN

Objetivo. Desarrollar y validar un método de suspensión celular utilizando células Vero 76 para el cultivo del virus Zika (ZIKV) basado en la infección de células recién sembradas no adheridas. **Material y métodos.** Se utilizaron tres multiplicidades de infección diferentes del ZIKV para desarrollar y comparar este novedoso método con el método estándar de monocapa de células confluentes. Además, validamos preliminarmente el método de suspensión utilizando muestras clínicas caracterizadas como positivas o negativas para el ZIKV. El método estándar de monocapa se utilizó como método de referencia, y el aislamiento viral se confirmó mediante un RT-PCR específico del ZIKV. Se estimó la sensibilidad e intervalos de confianza del 95% para el método de suspensión. Asimismo, se realizó una comparación técnica del método de suspensión contra el método de monocapa. **Resultados.** Nuestros hallazgos sugieren que tanto la carga viral como la replicación del ZIKV fueron comparables entre los métodos de infección en monocapa y en suspensión. Aunque ambos métodos fueron adecuados para cultivar y aislar el ZIKV, el método de suspensión se caracterizó por ser más fácil, barato y rápido, así como una técnica de aislamiento sensible. En comparación con el método de monocapa, el método de suspensión fue cuatro veces más sensible en la detección del ZIKV en casos inconclusos por RT-PCR. **Conclusiones.** El método de suspensión tiene el potencial de ser un método eficaz para cultivar y aislar el ZIKV y su uso es potencialmente útil tanto en la investigación como en entornos clínicos.

Palabras clave: Zika Virus; Infección por el Virus Zika; Replicación Viral; Técnicas de Cultivo de Célula (fuente: DeCS BIREME).

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A VERO CELL-BASED SUSPENSION METHOD FOR THE DETECTION OF ZIKA VIRUS

ABSTRACT

Objective. To develop and validate a cell suspension method using Vero 76 cells for culturing Zika virus (ZIKV) based on infection of detached freshly seeded cells. **Material and methods.** Three different multiplicities of ZIKV infection were used to develop and compare this novel method to the standard confluent cell monolayer method. In addition, we preliminary validated the cell suspension method using well-characterized ZIKV positive and negative clinical samples. The standard confluent cell monolayer method was used as the reference method, and viral isolation was confirmed by a ZIKV-specific RT-PCR. We estimated the sensitivity, and its 95% confidence intervals, for the cell suspension method. Also, a technical comparison of the cell suspension method against the cell monolayer method was performed. **Results.** Our findings suggest that both the viral load and replication of ZIKV were comparable between both monolayer- and suspension-infection methods. Although both methods were suitable for culturing and isolating ZIKV, the cell suspension method was easier, cheaper, and quicker as well as a sensitive isolation technique. The cell suspension method was significantly more sensitive in detecting Zika in inconclusive cases by RT-PCR, with a fourfold increase compared to the confluent cell monolayer method. **Conclusion.** The cell suspension method has the potential to be an effective method for culturing and isolating ZIKV and its application is potentially useful in both research and clinical settings.

Keywords: Zika Virus; Zika Virus Infection; Virus Replication; Cell Culture Techniques (source: MeSH NLM).

Citar como: Popuche D, Huaman A, Loyola S, Silva M, Jenkins S, Guevara C. Desarrollo y validación de un método de suspensión basado en células Vero para la detección del virus Zika. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):297-306. doi: 10.17843/rpmesp.2023.403.12606.

Correspondencia: Steev Loyola; steev.loyola@gmail.com

Recibido: 03/02/2023

Aprobado: 01/09/2023

En línea: 25/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

El virus Zika (ZIKV) es un flavivirus emergente transmitido por el mosquito *Aedes* en varios países latinoamericanos^(1,2). Desde el 2015, múltiples países notificaron la transmisión autóctona del ZIKV, lo cual conllevó a graves brotes en América⁽³⁻⁵⁾. La infección por ZIKV causa manifestaciones clínicas en alrededor del 20% de los pacientes; inicio agudo de fiebre, erupciones maculopapulares, artralgia o conjuntivitis^(3,6). Tras la aparición del ZIKV en Brasil en 2015, la infección por el virus se asoció a un aumento significativo del número de bebés nacidos con microcefalia y defectos congénitos, así como a un aumento de enfermedades neurológicas en todos los grupos de edad, incluyendo mielitis y Guillain-Barré^(7,8). Diversos estudios han demostrado que el ZIKV puede transmitirse por vía sexual y por transfusión. Esta complejidad en los modos de transmisión plantea un desafío adicional, dado que las personas infectadas pueden no ser conscientes de su capacidad de transmitir el virus⁽⁹⁻¹³⁾. La declaración del ZIKV como emergencia por parte de la Organización Mundial de la Salud estableció que los países vulnerables a la emergencia del ZIKV deben establecer y mantener la capacidad de detectar y confirmar los casos de ZIKV, independientemente de si se detectan o no casos activos en regiones endémicas⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Las pruebas diagnósticas de infecciones arbovirales tienen como objetivo detectar el virus o la respuesta inmune basada en los anticuerpos del huésped⁽¹⁷⁾. Los ensayos serológicos son utilizados para detectar anticuerpos IgM contra el ZIKV y confirmar una infección reciente; no obstante, los resultados no siempre confirman la infección debido a falsos positivos generados por la reactividad cruzada entre flavivirus^(18,19). La detección del ZIKV se ha logrado mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa en tiempo real (RT-PCR) en suero, sangre, orina y otros fluidos corporales; sin embargo, el uso de herramientas de diagnóstico molecular puede ser afectado por la cinética de la viremia y las secuencias que detectan el ARN viral pueden no ser lo bastante específicas para detectar el virus⁽²⁰⁾. Por ello, los resultados negativos o no concluyentes obtenidos en ensayos moleculares no implican necesariamente la ausencia de infección por ZIKV^(16,18,21,22).

Las técnicas de aislamiento viral mediante diversos cultivos celulares pueden desempeñar un papel importante en el diagnóstico cuando las muestras de casos clínicamente sospechosos son negativas o no concluyentes por RT-PCR. El aislamiento viral es especialmente sensible y útil para detectar virus circulantes durante la fase virémica de la infección y para clasificar correctamente muestras con resultados no concluyentes, pero presenta inconvenientes de uso en entornos de recursos limitados. Aunque el aislamiento del virus puede ser rentable y utilizarse para evaluar la cinética de las infecciones víricas y los resultados clínicos, la técnica

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Búsqueda y desarrollo de nuevas alternativas útiles en la investigación del virus del Zika (ZIKV) en situaciones de emergencia.

Principales hallazgos. Se desarrolló y validó un método novedoso para el aislamiento y cultivo del ZIKV basado en la infección de células Vero recién sembradas no adheridas. Este método se caracterizó por ser fácil, barato, rápido, y más sensible en comparación con el método estándar utilizado para el aislamiento de ZIKV.

Implicancias. El método desarrollado podría ser utilizado para fortalecer el diagnóstico y vigilancia pública, generando así resultados rápidos y confiables.

requiere operadores altamente calificados y puede ser laboriosa^(15,17). El aislamiento del ZIKV puede ser comparativamente complejo^(20,23) debido a que este método depende de infraestructura y recursos específicos, procesos de cadena de frío para la preservación viral, laboratorios y suministros de cultivo celular, líneas celulares y personal capacitado y competente, los cuales no necesariamente están inmediatamente disponibles en países en desarrollo. Por lo tanto, la accesibilidad y precisión de los métodos de diagnóstico cobran gran importancia. En específico, existe una necesidad urgente de exámenes diagnósticos para ZIKV que sean confiables, especialmente para las poblaciones susceptibles en riesgo de infección por ZIKV, como las mujeres embarazadas y los bebés^(7,11,16,24).

El objetivo de este estudio fue encontrar un método de aislamiento que equilibre la necesidad crítica de precisión y la rápida detección del ZIKV, especialmente en situaciones de emergencia o brotes en las que se requiere detección y aislamiento temprano para el desarrollo o evaluación de diferentes pruebas diagnósticas. Por ejemplo, en situaciones de alta sospecha de infección por ZIKV con resultados de RT-PCR negativos o no concluyentes, se requieren métodos complementarios para detectar o aislar rápidamente el virus. En este sentido, los métodos de cultivo convencionales requieren de una monocapa previamente formada, lo que, dependiendo de la concentración de células sembradas, podría llevar entre 12 a 48 horas. Por ello, el desarrollo de métodos de aislamiento que permitan una respuesta casi inmediata sin necesidad de una monocapa previamente formada podría tener un impacto significativo en los tiempos de respuesta y podría incluso impulsar medidas de salud pública de forma temprana. Aquí describimos el desarrollo y la estandarización de un método de suspensión celular, así como su validación preliminar utilizando muestras clínicas huma-

nas. Además, el método de suspensión celular se comparó con el método de monocapa celular confluyente utilizando células Vero 76 para optimizar una técnica de aislamiento alternativa, precisa y rápida para la detección del ZIKV.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio experimental basado en el diseño y validación de una prueba de concepto en dos fases; experimentos *in vitro* usando una semilla viral, y validación preliminar usando muestras clínicas. En ambas fases se usaron células Vero (Epitelio renal del mono verde africano [*Chlorocebus*]) obtenidas de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC; CRL-1587). Para la validación preliminar se utilizó un total de 29 muestras, las cuales fueron recolectadas en Honduras (códigos FHT, n=4), Colombia (códigos FCC, n=4), Venezuela (código FVM, n=1) y Perú (códigos FPI y FPY, n=20) por investigadores de la Unidad de Investigación Médica Naval SUR de EE.UU. Las muestras fueron obtenidas de individuos con fiebre de hasta cinco días y síntomas clínicos compatibles con la infección por Zika.

Cultivo celular para la inoculación del ZIKV

Vero 76 es una línea celular óptima para el aislamiento del ZIKV y también sirve para el desarrollo de vacunas víricas humanas y la investigación biomédica de enfermedades virales^(18,25,26). Esta línea celular se utiliza rutinariamente en nuestro laboratorio para el cultivo y aislamiento viral porque es susceptible a los flavivirus como el ZIKV y otros arbovirus. En todos los experimentos celulares se evaluó la viabilidad utilizando azul tripán en un hemocitómetro, obteniéndose valores entre el 90-95%. No se observaron diferencias en la viabilidad celular entre las células utilizadas en el método de monocapa de células confluentes o en el de suspensión celular.

Método de monocapa celular confluyente

Las células Vero 76 fueron sembradas a una densidad de $1,0 \times 10^5$ células/mL en frascos de cultivo T12.5 (Corning, Glendale, AZ, Estados Unidos; N° de catálogo: 353018) utilizando 3 mL de medio esencial mínimo de Eagle (MEME) (Quality biological, Gaithersburg, MD, Estados Unidos; N° de catálogo: 112-018-101) suplementado con 10% de suero bovino fetal (SBF) (Merck, Darmstadt, Alemania; Cat. No.: F4135) e incubado durante dos días a 37°C, 5% CO₂. La monocapa de dos días fue confluyente a una densidad de $1,3 \times 10^6$ células por frasco. Este método de cultivo estándar se utiliza rutinariamente para preparar células e intentar aislar ZIKV y otros arbovirus.

Método de suspensión celular

El día de la inoculación con ZIKV, se sembraron células Vero 76 en placas de cultivo de 12 pozos (Thermo Fisher, Cleveland, OH, Estados Unidos; N° de cat.: 150628) utilizando 1mL de MEME

suplementado con 10% de SBF a una densidad de $2,0 \times 10^5$ células/mL. Para facilitar la estabilización del pH, antes de la inoculación, las células fueron incubadas durante 30 minutos a 37°C, 5% CO₂. Este método se diseñó para eliminar el tiempo de incubación necesario para preparar una monocapa celular confluyente y con el fin de tener un tiempo de respuesta más rápido para las pruebas del ZIKV. Sin embargo, es importante mencionar que, a medida que transcurre el tiempo de incubación, las células proliferan y tienden a formar una monocapa. Las placas de cultivo de 12 pozos fueron seleccionadas porque permiten maximizar el uso de células y reactivos por muestra, y porque permiten la inoculación de múltiples muestras por placa.

Inoculación del virus y seguimiento

La infección viral para ambos métodos se llevó a cabo utilizando una semilla viral de ZIKV aislada en células Vero 76, la cual fue obtenida a partir de una muestra de suero aguda colectada de un caso de Zika en Iquitos, Perú. Para evaluar la replicación viral e inocular el virus en células Vero 76, se prepararon tres multiplicidades de infección (MDI) de 0,1; 0,01; y 0,001 en MEME sin SBF. Los cultivos celulares sin inóculo viral fueron utilizados como controles negativos.

Método de infección en monocapa

Después de dos días, el sobrenadante de las células Vero se desechó utilizando una técnica estéril. A continuación, se inocularon las células con 0,2 mL de cada MDI de ZIKV por duplicado. Los frascos se agitaron manual y suavemente de un lado a otro cinco veces y se incubaron durante 1 hora a 37°C en 5% de CO₂. Después, se añadió 3 mL de MEME suplementado con 2% de SBF a cada cultivo, y se incubaron en las mismas condiciones descritas anteriormente. Para este método, no se realizaron cambios de medio después de la infección con el inóculo viral, por lo que la incubación fue continua.

Método de infección en suspensión

La infección se produjo en células que fueron recientemente sembradas y no totalmente adheridas a las placas de cultivo. Este método se estandarizó inoculando 0,1 mL por duplicado de cada una de las tres MDI directamente en cada cultivo de células Vero, los cuales fueron incubados durante tres días a 37°C en 5% de CO₂. Un estudio previo sugirió que, independientemente del título viral utilizado para la infección, la ausencia de SBF se correlaciona con altas tasas de replicación viral⁽²⁷⁾. Por tanto, para evitar el agotamiento de los componentes del medio, al tercer día se retiró cuidadosamente el medio con una pipeta de 1 mL sin alterar la monocapa, y se sustituyó con 1 mL de MEME nuevo sin SBF. Luego, los cultivos se colocaron en la incubadora a 37°C con un 5% de CO₂.

Seguimiento

Los cultivos de células Vero inoculados con ZIKV fueron observados diariamente para detectar efectos citopáticos

(ECP), y se colectaron 200 μ L de sobrenadante de cada cultivo inoculado para su posterior análisis molecular y por el ensayo de placa viral. Los cultivos se cosecharon cuando las células mostraron >75% (3+) de ECP o hasta 10 días después de la inoculación.

Ensayo molecular

Se extrajo ARN viral utilizando 140 μ L de cada sobrenadante recolectado diariamente de células Vero infectadas con ZIKV a partir del día 0 hasta el momento del desarrollo de ECP o hasta 10 días después de la inoculación. La extracción se realizó utilizando el kit QIAamp Viral RNA (Qiagen, Hilden, Alemania, Cat. No.: 52904) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La detección del ARN del ZIKV se realizó utilizando cebadores y sondas, así como condiciones de ciclado previamente descritos⁽²⁸⁾. La mezcla de reacción para la RT-PCR de un paso se preparó utilizando Fast Virus 1-step (Thermo Fisher, Cleveland, OH, Estados Unidos; N° de cat.: 4444436), y la amplificación se realizó en el instrumento Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR (Thermo Fisher, Cleveland, OH, Estados Unidos; N° de cat.: 4406984). El límite de detección del ensayo RT-PCR para ZIKV ha sido previamente descrito en el umbral de ciclo (Ct) de $36,2 \pm 1,6$ ⁽²⁸⁾. En este estudio, las muestras de suero o sangre con un valor Ct inferior o igual al valor de corte fueron clasificadas como positivas (Ct \leq 34,6), mientras que aquellas sin señal de amplificación fueron clasificadas como negativas. Las muestras con una señal de amplificación tardía (Ct > 34,6) fueron clasificadas como no concluyentes. Los valores de Ct fueron registrados y utilizados como referencia de la carga viral.

Ensayo de placa viral

Las células A549 y Vero son susceptibles a la infección por ZIKV, dando lugar al ECP⁽²⁵⁾. En experimentos previos realizados en nuestro laboratorio, no hemos observado diferencias significativas en la carga de ZIKV al comparar los recuentos de unidades formadoras de placas en células Vero y A549 utilizando el método semisólido de ensayo de placa viral⁽²⁹⁾. Sin embargo, observamos que la mayoría de las placas se formaban mejor en las células A549 al tercer día de la infección en comparación con las células Vero (Figura 1). El método semisólido fue ejecutado preparando una suspensión de células A549 en placas de 12 pozos a una densidad de $2,0 \times 10^5$ células/mL por pozo. Los cultivos celulares se colocaron en la incubadora durante 30 minutos a 37°C y 5% de CO₂. Las muestras de sobrenadante celular se analizaron en placas de cultivo de 12 pozos, tal como ha sido previamente descrito⁽³⁰⁾. Seis diluciones 1/10 fueron preparadas utilizando 100 μ L de cada muestra de sobrenadante, y luego se inocularon en los cultivos por duplicado. Después de tres horas de incubación en

las mismas condiciones descritas anteriormente, se añadió 1 mL de carboximetilcelulosa al 3% a cada cultivo, y luego, se incubó durante tres días. Las células se tiñeron utilizando 3 mL de una solución compuesta por acetato de sodio anhidro, negro azul de naftol y ácido acético. Las unidades formadoras de placa (UFP) fueron contabilizadas, y se utilizaron para estimar las UFP por mL (UFP/mL) y determinar el título viral infeccioso.

Validación del método de infección en suspensión celular

Se utilizaron 29 muestras de sueros agudos para validar el método de suspensión celular. Este conjunto de especímenes incluyó 15 muestras positivas para ZIKV, 12 muestras inconclusas para ZIKV y 2 muestras presuntamente negativas para ZIKV según lo determinado por RT-PCR⁽²⁸⁾. Las muestras inconclusas se incluyeron en la validación bajo el supuesto de que la amplificación tardía ($39,0 > Ct > 34,6$) observada en la RT-PCR estaba asociada a una carga viral baja y que la propagación en cultivo celular podría ayudar posteriormente a clasificar la muestra como positiva o negativa. Las dos muestras negativas se incluyeron porque mostraban un pequeño patrón de amplificación cercano a los 40 ciclos. Las muestras de sangre se recogieron de participantes durante la fase aguda de la enfermedad febril, los cuales manifestaron síntomas clínicos compatibles con la infección por Zika. Las muestras recolectadas fueron centrifugadas para separar el suero y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Las muestras de suero descongeladas se diluyeron 1/10 utilizando MEME sin SBE, y la infección se llevó a cabo en duplicados en los métodos de infección por suspensión celular e infección por monocapa confluyente, tal y como se describe líneas arriba.

Análisis estadístico

Los valores de las UFP/mL se transformaron a \log_{10} (UFP/mL). Los valores de Ct y \log_{10} (UFP/mL) fueron utilizados de forma independiente para evaluar la cinética de la replicación viral en el método de monocapa de células confluentes y de suspensión celular con las tres MDI. Se realizaron pruebas de Mann-Whitney utilizando los valores Ct y \log_{10} (UFP/mL) por día sin tener en cuenta el inóculo de cada MDI para explorar diferencias entre los métodos. En la validación, exploramos las diferencias en el día de cosecha utilizando una prueba T pareada. La sensibilidad e intervalos de confianza al 95% (IC95%) para ambos modelos de infección fueron estimados considerando el ensayo molecular como la referencia. El análisis de los datos se realizó utilizando Stata v16.0 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP; licenciado por la Universidad Peruana Cayetano Heredia) y considerando $p < 0,05$ como significativo.

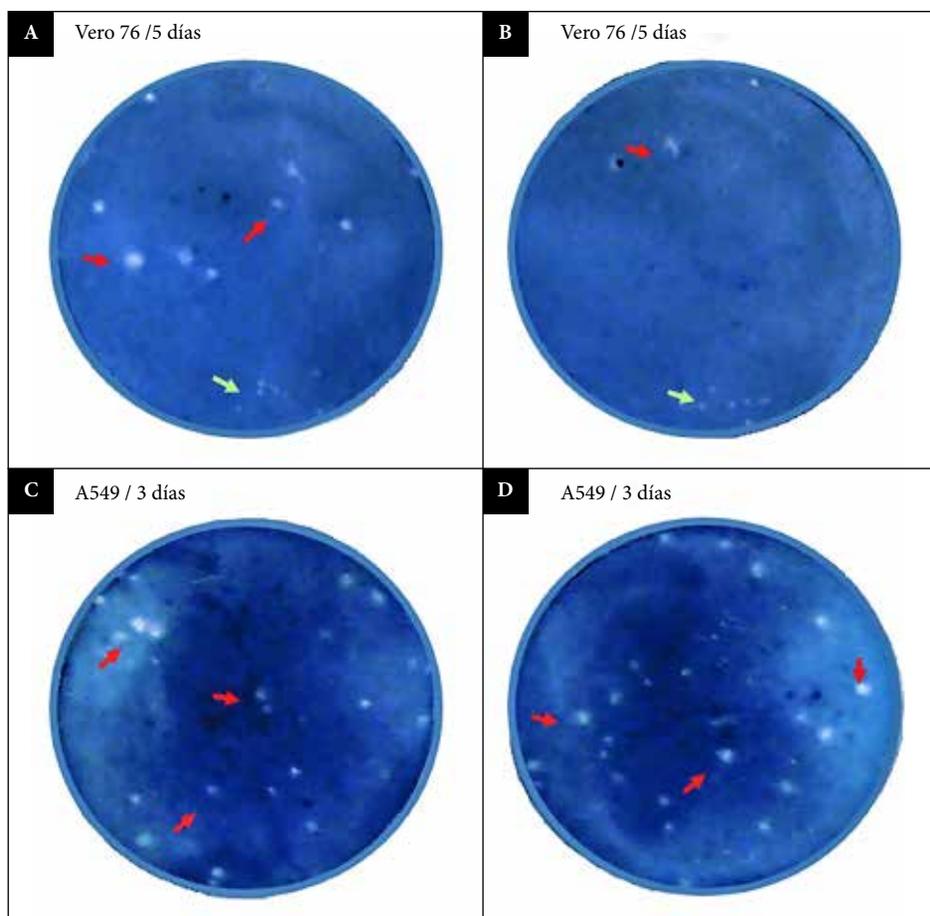


Figura 1. Ensayo de placa usando virus del Zika (ZIKV) en células Vero 76 y A549. Se sembró ZIKV en células Vero 76 y A549 para determinar la línea celular óptima para el recuento. En todos los paneles se presentan monocapas celulares teñidas en días diferentes. Las placas de ZIKV en células Vero 76 (A y B) y A549 (C y D) se tiñeron después de 5 y 3 días posteriores a la infección, respectivamente. Las flechas rojas representan placas bien formadas consideradas para el recuento. Las flechas verdes representan placas pequeñas y no bien formadas.

Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los protocolos de estudio NMRCD.2010.0010 y NAMRU6.2020.004 fueron aprobados por la Junta de Revisión Institucional de la Unidad de Investigación Médica Naval SUR de EE.UU. en cumplimiento de todas las normativas federales y locales aplicables que rigen la protección de los seres humanos. El primer protocolo permitió la recolección de muestras de individuos que emitieron consentimiento informado para la investigación de arbovirus, mientras que el segundo protocolo permitió la utilización de muestras anonimizadas para el desarrollo y validación de pruebas desarrolladas en el laboratorio.

RESULTADOS

Análisis técnico

En la Tabla 1 se comparan los métodos de cultivo del ZIKV en monocapa de células confluentes y de células en suspen-

sión. En específico, el método de suspensión no requirió el cultivo de una monocapa confluyente de 2 días; ahorrando así tiempo (48 horas) en el proceso. Interesantemente, al día 2 después de la infección se observó una monocapa celular completa en todos los experimentos realizados para el método de infección por suspensión. El método de suspensión requirió menos medio, menos volumen de muestra y permitió analizar múltiples muestras (cinco veces más, y por duplicados en comparación al de monocapa) simultáneamente. El método de suspensión también fue 2,7 veces menos costoso que el método de monocapa, lo que resulta favorable en laboratorios con recursos limitados (Tabla 1). En la Figura 2, se muestra una representación gráfica del proceso de cultivo e inoculación del método de suspensión.

Desarrollo y estandarización

La infecciosidad del ZIKV se demostró mediante observaciones diarias del ECP, la cual fue comparable en ambos métodos de aislamiento durante el proceso de estandarización.

Tabla 1. Comparación técnica del método de monocapa celular frente al de suspensión celular para la detección del ZIKV

Características	Monocapa	Suspensión
Materiales		
Soporte	Frasco de cultivo T12.5	Placa de cultivo de 12 pozos
Medio por muestra antes de la infección (mL)	3	0
Medio por muestra tras la infección (mL)	3	2
Tiempo de cultivo celular		
Antes de la infección (horas)	48 ^a	0
Muestra		
Volumen necesario (mL) ^b	0,2	0,1
Nº de muestras en paralelo	1 por frasco	5 a 11 por placa de 12 pozos ^c
Costo por 5 muestras (USD) ^d		
Total	10,73	4,03

^a La monocapa puede formarse en cuestión de horas si se siembran suficientes células, por lo que es posible reducir el tiempo de formación de la monocapa. ^b El volumen indicado no incluye el duplicado. Si se realiza un duplicado del método de la monocapa, se requiere un frasco de cultivo adicional, mientras que las placas de 12 pozos podrían permitir hasta 5 muestras por duplicado. ^c Cinco muestras por duplicado u 11 muestras sin duplicados, incluido un control de células. ^d Los precios se revisaron en julio de 2022. No se tuvieron en cuenta los costos asociados a los equipos de protección y salarios.

Los sobrenadantes de ambos métodos se cosecharon al día 4 después de la infección para la MDI de 0,1 y 0,01, y al día 5 para la MDI de 0,001. Independientemente de la cinética de replicación viral, el ZIKV se replicó tanto en el método de suspensión celular como en el de monocapa celular. La replicación del ZIKV se evaluó mediante RT-PCR y el ensayo de placa viral.

Los valores de Ct en el sobrenadante se compararon diariamente para cada método con el fin de evaluar la cantidad de partículas virales producidas. En general, no se detectaron diferencias en el número total de partículas virales entre los métodos y las diferentes MDI (Figura 3).

El análisis de los valores \log_{10} (UFP/mL) estimados por el ensayo de placas virales no mostró diferencias para las cargas de partículas virales infecciosas hasta el tercer día posterior a la infección (Figura 4). El número de partículas virales infecciosas fue inferior para el método de suspensión celular

en comparación al método de monocapa celular confluyente al día 3, antes de que se cambiara el medio ($p=0,049$, 3dpi, Figura 4). Después de cambiar el medio, la carga de partículas infecciosas fue comparable entre los métodos en todas las MDI (Figura 4).

Validación del método de infección con células en suspensión

Se utilizó un total de 29 muestras de suero de casos febriles para evaluar el rendimiento del método de suspensión celular (Tabla 2). En general, no se observaron diferencias ($p=0,243$) en el día de cosecha entre el método de monocapa ($9,2 \pm 1,3$ días) y el de suspensión celular ($9,6 \pm 1,1$ días), ni entre las muestras de suero positivas ($p=0,403$) o no concluyentes para ZIKV ($p=0,166$). La sensibilidad en muestras positivas a ZIKV fue del 40,0% (6/15, IC95%: 16,3% – 67,7%) para ambos métodos, pero el método de suspensión dio lu-

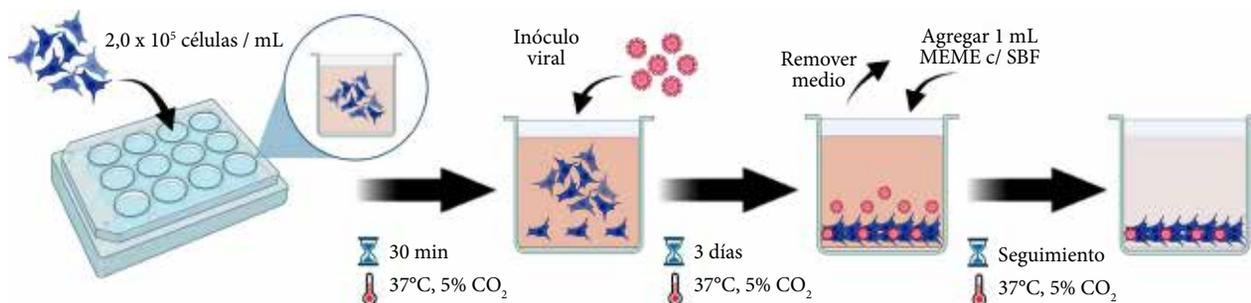


Figura 2. Flujo general del proceso de cultivo e inoculación viral del método de suspensión celular. El día de la inoculación viral, las células Vero 76 deben sembrarse en una placa de cultivo de 12 pozos a una densidad de $2,0 \times 10^5$ células/mL en medio esencial mínimo de Eagle (MEME) suplementado con 10% de suero bovino fetal (SBF). La placa debe incubarse durante 30 minutos a 37°C, 5% CO_2 . La muestra a procesar debe ser diluida 1:10 en MEME sin SBF. La infección viral debe realizarse con 0,1 mL de la dilución preparada y luego la placa debe incubarse a 37°C, 5% CO_2 . Al tercer día de incubación, se desecha el medio y se sustituye por 1 mL de MEME sin SBF. Por último, la placa debe incubarse en las condiciones descritas anteriormente. El seguimiento debe ser diario y se debe registrar el efecto citopático. La ilustración fue creada con BioRender.com.

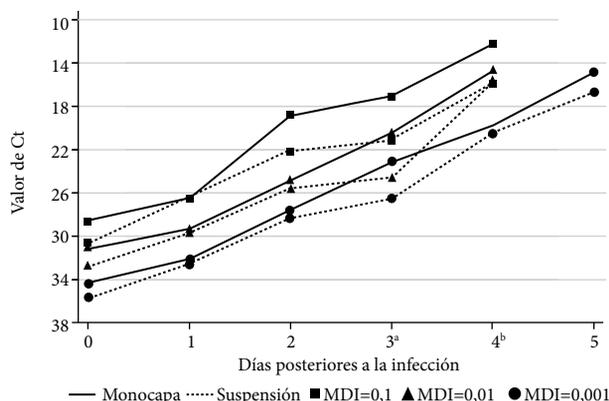


Figura 3. Carga total de partículas virales en los métodos de confluencia y suspensión celular determinada por RT-PCR. Se representan los valores Ct (eje y) para los métodos de monocapa celular confluyente (línea continua) y suspensión celular (línea discontinua) para cada día de muestreo (eje x). También se presenta la cinética de las diluciones multiplicidades de infección (MDI) de 0,1 (cuadrado), 0,01 (triángulo) y 0,001 (círculo). La desviación estándar de todos los experimentos osciló entre 0,63 y 0,05. La prueba de Mann-Whitney no evidenció diferencias significativas entre los métodos para los días 0, 1, 2 y 5 ($p > 0,050$). ^a Valor de $p = 0,127$; ^b valor de $p = 0,275$.

gar a valores Ct más bajos en el día de la cosecha. Interesantemente, dos casos de Zika fueron positivos con el método de monocapa pero negativos con el método de suspensión celular, y otros dos casos fueron negativos con el método de monocapa pero positivos con el método de suspensión. Entre las muestras no concluyentes para ZIKV, la sensibilidad fue del 8,3% (1/12, IC95%: 0,2% – 38,5%) para el método de monocapa y del 33,3% (4/12, IC95%: 9,9% – 65,1%) para el método de suspensión celular. Ambos métodos de aislamiento fueron capaces de detectar el ZIKV en las dos muestras de suero presuntamente negativas por RT-PCR.

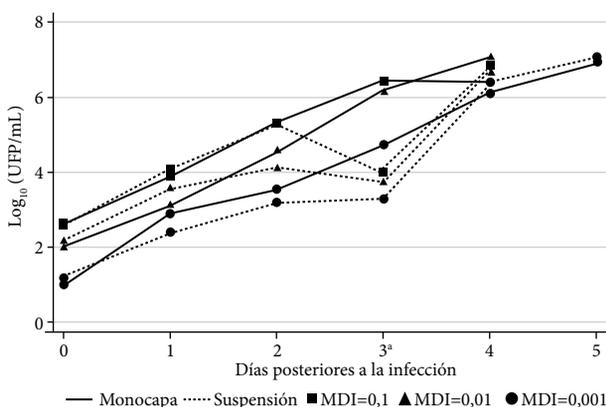


Figura 4. Carga de partículas virales infecciosas en el método confluyente y de suspensión celular determinada por ensayo de placa viral. Se trazaron los valores Log₁₀ (UFP/mL) (eje y) y sus barras de error (desviación estándar) para los métodos de aislamiento en monocapa celular confluyente (línea continua) y suspensión celular (línea discontinua) para cada día de muestreo (eje x). También se representó la cinética de las diluciones para cada multiplicidad de infección de 0,1 (cuadrado), 0,01 (triángulo) y 0,001 (círculo). La prueba de Mann-Whitney no evidenció diferencias significativas entre los métodos en los días 0, 1, 2 y 4 ($p > 0,050$). ^a Valor de $p = 0,049$.

DISCUSIÓN

El método de aislamiento es una parte importante de la investigación del ZIKV. No obstante, varios investigadores han informado de intentos fallidos para aislar el virus al trabajar con fluidos corporales humanos positivos por RT-PCR debido al tiempo de recolección de la muestra tras la aparición de los síntomas y a la carga viral ^(9,22,31). Existe la necesidad de mejorar y desarrollar métodos de cultivo viral rentables que proporcionen evidencia y permitan evaluar la cinética de virus infecciosos en fluidos corporales ^(18,20). Aquí informamos del desarrollo y estandarización, así como de la validación preliminar de un método de suspensión celular para ZIKV utilizando células Vero.

Nikolay *et al.* sugirieron previamente que las células Vero infectadas con ZIKV a bajas concentraciones y mantenidas en suspensión daban lugar a la producción de grandes cantidades de ZIKV ⁽²⁶⁾. Este hallazgo nos llevó a utilizar el método de infección en suspensión descrito en este documento. En general, la replicación del ZIKV fue comparable en ambos métodos de cultivo. Interesantemente, dos muestras positivas por RT-PCR (FPI16318 y FPY00911) sólo fueron detectadas por el método de monocapa, y otras dos muestras también positivas por RT-PCR (FVM00251 y FHT01144) sólo se detectaron con el método de suspensión. A pesar de las discrepancias observadas para estas muestras positivas por RT-PCR, es probable que el hallazgo no suponga una desventaja significativa para los métodos de cultivo evaluados, dado que, en condiciones reales y de emergencia, normalmente no hay necesidad de cultivar muestras positivas por RT-PCR. Tal como fue previamente descrito ⁽³²⁾, estos resultados podrían explicarse por diferencias en el rendimiento analítico de cada método de cultivo, así como por factores relacionados a las muestras o la infectividad viral; los cuales no fueron evaluados aquí. Aunque, como era de esperar, el método de suspensión celular ofrece múltiples ventajas: menor tiempo, menor volumen de muestra y menor costo por muestra. Interesantemente, detectamos una menor carga de partículas virales infecciosas en las tres MDI probadas en el método de suspensión celular en comparación con la monocapa celular confluyente al tercer día posterior a la infección, seguido de un aumento de la carga viral al cuarto día. Esta diferencia no fue observada al comparar los valores Ct de ambos métodos, lo cual confirma que el RT-PCR puede detectar tanto virus no infeccioso como infeccioso, mientras que el ensayo de placa viral sólo detecta partículas infecciosas. Por tanto, lo más probable es que los cambios de medio al tercer día favorezcan la replicación viral, puesto que la carga viral aumentó al día 4 y 5.

El rendimiento del método de suspensión celular fue evaluado utilizando un conjunto de muestras caracterizadas por un RT-PCR específico para detectar ZIKV. Las muestras clínicas se obtuvieron de individuos que cumplían los criterios

Tabla 2. Resultados de la validación del método de infección en suspensión de células

Código de muestra	Valor de Ct en suero/sangre	Día de cosecha		Valores de Ct en el sobrenadante ^a	
		Monocapa	Suspensión	Monocapa	Suspensión
Suero positivo por RT-PCR (n=15) ^b					
FHT01120	26,5	7	6	12,6	12,6
FPI15198	20,9	7	6	15,9	15
FPI15263	20,3	10	8	22,8	19,2
FCC00093	28,5	8	8	20,2	16,3
FPI16318	21,8	10	10	22,1	Negativo
FPY00911	23,9	7	10	26,4	Negativo
FVM00251	25,7	10	10	Negativo	30,9
FHT01144	29,6	7	10	Negativo	17,6
FCC00110	27,1	10	10	Negativo	Negativo
FHT01166	24,4	10	10	Negativo	Negativo
FPI15173	22,4	10	10	Negativo	Negativo
FPI15283	25,1	10	10	Negativo	Negativo
FPI15452	23,8	10	10	Negativo	Negativo
FHT01166	24,4	10	10	Negativo	Negativo
FPI15263	20,3	7	10	Negativo	Negativo
Suero no concluyente por RT-PCR (n=12) ^c					
FPI16332	35,9	10	10	24,3	20,4
FCC00100	36,1	7	10	Negativo	33,1
FPI16096	38,3	10	10	Negativo	19,8
FPY00920	37,2	10	10	Negativo	33,7
FCC00087	35,2	7	10	Negativo	Negativo
FPI15509	37,3	10	10	Negativo	Negativo
FPI15698	35,9	10	10	Negativo	Negativo
FPI16402	37,1	10	10	Negativo	Negativo
FPY00937	36,4	10	10	Negativo	Negativo
FPI16290	37,8	10	10	Negativo	Negativo
FPY00925	38,1	10	10	Negativo	Negativo
FPI15575	31,9	10	10	Negativo	Negativo
Suero negativo por RT-PCR (n=2) ^d					
FPI15718	39,8	10	10	29,5	28,1
FPI16191	39,7	10	10	28,5	27,8

^a La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa en tiempo real (RT-PCR) se realizó en sobrenadantes el día de la recolección, y el umbral de ciclo (Ct) de los duplicados se resumió utilizando medias (la desviación estándar entre duplicados varió entre 0,31 y 0,07). ^b Los valores de Ct oscilaron entre 20,3 y 29,6. ^c Los valores de Ct de las muestras de suero/sangre clasificadas como no concluyentes (Ct>34,6) oscilaron entre 35,2 y 38,3. ^d Las muestras de suero/sangre fueron clasificadas como negativas por valores de Ct muy cercanos a los 40 ciclos totales de amplificación.

de elegibilidad y presentaban síntomas (como fiebre, dolor de cabeza, mialgia) durante 5 días o menos. Encontramos que, en el subconjunto de muestras positivas para ZIKV, no hubo diferencia en el rendimiento del método de suspensión celular y el monocapa de células confluentes para cultivar el virus. Las muestras clínicas con cargas virales por debajo del límite de detección del RT-PCR o mutaciones en el sitio de unión del cebador o la sonda pueden resultar en la clasificación incorrecta de casos negativos o no concluyentes ⁽³³⁻³⁵⁾. En la validación, ambos métodos de aislamiento pudieron detectar ZIKV

en dos casos clasificados inicialmente como negativos por el RT-PCR específico para ZIKV, los cuales presentaban síntomas clínicos compatibles con la enfermedad del Zika. Este hallazgo sugiere que la sensibilidad analítica de ambos métodos de aislamiento fue comparable incluso en casos con carga viral casi indetectable por herramientas moleculares que específicamente detectan el virus. Restringiendo el análisis a las muestras clínicas con resultados no concluyentes para la detección del ZIKV, el método de suspensión celular fue cuatro veces más sensible en comparación al método de monocapa.

El método de suspensión celular se validó de forma preliminar utilizando muestras clínicas recolectadas en cuatro países en los que se había notificado transmisión activa del ZIKV^(13,24). El reducido número de muestras clínicas utilizadas en este estudio dio lugar a amplios intervalos de confianza. No obstante, a pesar del pequeño tamaño de la muestra, pudimos detectar una diferencia sustancial en la sensibilidad entre ambos métodos de cultivo cuando el análisis se restringió a muestras no concluyentes para ZIKV, pero comparable con muestras positivas y negativas para ZIKV. Por lo tanto, el uso del método de suspensión celular puede favorecer el aumento de la tasa de aislamiento, específicamente en casos no concluyentes de infección por Zika mediante RT-PCR. Por otro lado, el tiempo para formar la monocapa puede reducirse si se siembran suficientes células, por lo que podría no existir diferencia de tiempo entre ambos métodos de aislamiento. Además, dado que el método de suspensión requiere cambiar los medios, es posible que se produzca contaminación cruzada, especialmente en entornos con pocos recursos. Por último, según el diseño del estudio, ambos métodos requirieron del cultivo del virus durante un máximo de 10 días y realizar estudios de seguimiento para confirmar la presencia del virus. Sin embargo, la detección molecular del virus podría realizarse incluso antes de los 10 días utilizando sobrenadantes.

La importancia epidemiológica del ZIKV es innegable y su impacto en la salud pública mundial es una preocupación constante. Por lo tanto, la relevancia de desarrollar y validar metodologías para investigar el ZIKV de manera rápida y eficiente es de gran importancia⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Así, el método descrito aquí podría servir como una herramienta invaluable para la detección de ZIKV en los sistemas de vigilancia existentes, así como en la respuesta a brotes. Además, el método podría contribuir a diversos esfuerzos de prevención y control del ZIKV al proporcionar detecciones fiables y rápidas, que en última instancia se traducen en la identificación temprana de casos y de tratamiento oportuno. Además, es importante destacar que el método descrito tiene potencial de ser utilizado en la detección y aislamiento de otros arbovirus (como el virus del dengue, el virus Chikungunya) y otros patógenos de relevancia para la salud pública. Del mismo modo, futuros estudios podrían optimizar la validación preliminar aquí descrita, así como ampliar la prueba de concepto utilizando líneas celulares diferentes (como A549, BHK, C6/36, entre otras)^(18,25,26).

En conclusión, el método de suspensión celular tiene múltiples ventajas en comparación con el método de monocapa celular confluyente para detectar el ZIKV. Nuestros hallazgos sugieren que ambos métodos de cultivo podrían utilizarse indistintamente en casos confirmados de enfermedad por Zika con carga viral detectable mediante RT-PCR. Más importante aún, en comparación con el método

de monocapa de células confluentes, el método de suspensión celular fue cuatro veces más sensible en la detección del Zika en casos no concluyentes por RT-PCR. El desarrollo de esta herramienta alternativa, que no requiere de una monocapa celular, mejorará significativamente las capacidades de detección de infecciones por ZIKV en situaciones de emergencia.

Agradecimientos. Los autores agradecen a Alicia Rosas por la producción de células, a Zonia Ríos por el control de calidad de los procedimientos de laboratorio, y a Jane Ríos y Cecilia Rivera por los ensayos de IFI. Los autores también agradecen a la Dra. Doris E. Gómez-Camargo, la Dra. Margarita M. Ochoa-Díaz, la Dra. Ivette Lorenzana, el Dr. Guillermo Comach y la Dra. Julia S. Ampuero, y a los trabajadores de la salud peruanos de Iquitos y Yurimaguas por proporcionar muestras y apoyar el desarrollo, estandarización y validación del método de suspensión celular. Agradecemos a la Dra. Andrea McCoy y al Dr. Paul Graf por sus comentarios y opinión crítica.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. DP: Conceptualización, Metodología, Investigación, Curación de datos. AH: Conceptualización, Metodología, Investigación, Curación de datos. SL: Conceptualización, Metodología, Software, Análisis formal, Investigación, Redacción - Borrador original, Visualización. MS: Validación, Recursos, Redacción - revisión y edición, Supervisión, Administración del proyecto, Obtención de fondos. SAJ: Validación, Recursos, Redacción - Revisión y edición, Supervisión, Administración del proyecto, Adquisición de fondos. CG: Conceptualización, Metodología, Validación, Investigación, Recursos, Redacción - Revisión y edición, Supervisión, Administración del proyecto, Adquisición de fondos.

Financiamiento. Este estudio fue financiado por la División de Vigilancia Sanitaria de las Fuerzas Armadas (Armed Forces Health Surveillance Division; AFHSD), Subdivisión de Vigilancia de Infecciones Emergentes Mundiales (Global Emerging Infections Surveillance; GEIS), ProMIS ID P0106_18_N6_01. Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos y análisis, la decisión de publicar, o la preparación del manuscrito.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Las opiniones expresadas en este artículo pertenecen a los autores y no reflejan necesariamente la política oficial o la posición del Departamento de la Armada, el Departamento de Defensa, ni el Gobierno de EE.UU. Varios autores son empleados del gobierno de los Estados Unidos. Este trabajo se preparó como parte de sus funciones oficiales. El Título 17, U.S.C., §105 establece que la protección de los derechos de autor bajo este título no está disponible para ningún trabajo del Gobierno de los Estados Unidos. El Título 17, U.S.C., §101 define una obra del Gobierno de los EE.UU. como una obra preparada por un miembro del servicio militar o un empleado del Gobierno de los EE.UU. como parte de las funciones oficiales de esa persona.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Metsky HC, Matranga CB, Wohl S, Schaffner SF, Freije CA, Winnicki SM, *et al.* Zika virus evolution and spread in the Americas. *Nature*. 2017;546(7658):411-415. doi: [10.1038/nature22402](https://doi.org/10.1038/nature22402).
- Petersen E, Wilson ME, Touch S, McCloskey B, Mwaba P, Bates M, *et al.* Rapid Spread of Zika Virus in The Americas--Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. *Int J Infect Dis*. 2016;44:11-5. doi: [10.1016/j.ijid.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.001).
- Christofferson RC. Zika Virus Emergence and Expansion: Lessons Learned from Dengue and Chikungunya May Not Provide All the Answers. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(1):15-8. doi: [10.4269/ajtmh.15-0866](https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0866).
- O'Reilly KM, Lowe R, Edmunds WJ, Mayaud P, Kucharski A, Eggo RM, *et al.* Projecting the end of the Zika virus epidemic in Latin America: a modelling analysis. *BMC Med*. 2018;16(1):180. doi: [10.1186/s12916-018-1158-8](https://doi.org/10.1186/s12916-018-1158-8).
- Talero-Gutiérrez C, Rivera-Molina A, Pérez-Pavajeau C, Ossa-Ospina I, Santos-García C, Rojas-Anaya MC, *et al.* Zika virus epidemiology: from Uganda to world pandemic, an update. *Epidemiol Infect*. 2018;146(6):673-679. doi: [10.1017/S0950268818000419](https://doi.org/10.1017/S0950268818000419).
- Lessler J, Chaisson LH, Kucirka LM, Bi Q, Grantz K, Salje H, *et al.* Assessing the global threat from Zika virus. *Science*. 2016;353(6300):aa8160. doi: [10.1126/science.aaf8160](https://doi.org/10.1126/science.aaf8160).
- Méndez N, Oviedo-Pastrana M, Mattar S, Caicedo-Castro I, Arrieta G. Zika virus disease, microcephaly and Guillain-Barré syndrome in Colombia: epidemiological situation during 21 months of the Zika virus outbreak, 2015-2017. *Arch Public Health*. 2017;75:65. doi: [10.1186/s13690-017-0233-5](https://doi.org/10.1186/s13690-017-0233-5).
- Rasmussen SA, Jamieson DJ. Teratogen update: Zika virus and pregnancy. *Birth Defects Res*. 2020;112(15):1139-1149. doi: [10.1002/bdr2.1781](https://doi.org/10.1002/bdr2.1781).
- Barzon L, Percivalle E, Pacenti M, Rovida F, Zavattoni M, Del Bravo P, *et al.* Virus and Antibody Dynamics in Travelers With Acute Zika Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1173-1180. doi: [10.1093/cid/cix967](https://doi.org/10.1093/cid/cix967).
- Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(5):296-305. doi: [10.1016/j.cmi.2016.12.027](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.027).
- Ngwe Tun MM, Moriuchi M, Toizumi M, Luvai E, Raini S, Kitamura N, *et al.* Congenital Zika Virus Infection in a Birth Cohort in Vietnam, 2017-2018. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(5):2059-2064. doi: [10.4269/ajtmh.20-0286](https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0286).
- Beau F, Mallet HP, Lastère S, Brout J, Laperche S. Transfusion risk associated with recent arbovirus outbreaks in French Polynesia. *Vox Sang*. 2020;115(2):124-132. doi: [10.1111/vox.12855](https://doi.org/10.1111/vox.12855).
- Bayona-Pacheco B, Acosta-Reyes J, Navarro E, San-Juan H, Bula J, Baquero H. Seroprevalence of Zika virus among blood donors before the epidemic in Barranquilla, Colombia, 2015-2016. *An Acad Bras Cienc*. 2019;91(3):e20180860. doi: [10.1590/0001-3765201920180860](https://doi.org/10.1590/0001-3765201920180860).
- Wijesooriya SL, Nguyen CT, Nguyen TTT, Vu TBH, Taichiro T, Morita K, *et al.* Long-term surveillance needed to detect Zika virus outbreaks in endemic regions. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(2):168-169. doi: [10.1016/S1473-3099\(19\)30677-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30677-2).
- Charrel RN, Leparç-Goffart I, Pas S, de Lamballerie X, Koopmans M, Reusken C. Background review for diagnostic test development for Zika virus infection. *Bull World Health Organ*. 2016;94(8):574-584D. doi: [10.2471/BLT.16.171207](https://doi.org/10.2471/BLT.16.171207).
- Martins MM, Medronho RA, Cunha AJLAD. Zika virus in Brazil and worldwide: a narrative review. *Paediatr Int Child Health*. 2021;41(1):28-35. doi: [10.1080/20469047.2020.1776044](https://doi.org/10.1080/20469047.2020.1776044).
- Forshey BM, Guevara C, Laguna-Torres VA, Cespedes M, Vargas J, Gianella A, *et al.* Arboviral etiologies of acute febrile illnesses in Western South America, 2000-2007. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):e787. doi: [10.1371/journal.pntd.0000787](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000787).
- Bonaldo MC, Ribeiro IP, Lima NS, Dos Santos AA, Menezes LS, da Cruz SO, *et al.* Isolation of Infective Zika Virus from Urine and Saliva of Patients in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004816. doi: [10.1371/journal.pntd.0004816](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004816).
- Timoney PJ, Geraghty VP, Harrington AM, Dillon PB. Microneutralization test in PK(15) cells for assay of antibodies to louping ill virus. *J Clin Microbiol*. 1984;20(1):128-30. doi: [10.1128/jcm.20.1.128-130.1984](https://doi.org/10.1128/jcm.20.1.128-130.1984).
- Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, *et al.* Persistence of Zika Virus in Body Fluids - Final Report. *N Engl J Med*. 2017;379(13):1234-1243. doi: [10.1056/NEJMoa1613108](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613108).
- Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, *et al.* Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(1):e2636. doi: [10.1371/journal.pntd.0002636](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002636).
- Matsuzaki Y, Mizuta K, Takashita E, Okamoto M, Itagaki T, Katsushima F, *et al.* Comparison of virus isolation using the Vero E6 cell line with real-time RT-PCR assay for the detection of human metapneumovirus. *BMC Infect Dis*. 2010;10:170. doi: [10.1186/1471-2334-10-170](https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-170).
- Pyke AT, Moore PR, Hall-Mendelin S, McMahon JL, Harrower BJ, Constantino TR, *et al.* Isolation of Zika Virus Imported from Tonga into Australia. *PLoS Curr*. 2016;8:currents.outbreaks.849adc0ad-16beec4536695281707f785. doi: [10.1371/currents.outbreaks.849adc0ad-16beec4536695281707f785](https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.849adc0ad-16beec4536695281707f785).
- Weil C, Troyes L, Villegas Z, Silva-Caso W, Mazulis F, Febres A, *et al.* Detection of Zika virus infection among asymptomatic pregnant women in the North of Peru. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):311. doi: [10.1186/s13104-018-3400-z](https://doi.org/10.1186/s13104-018-3400-z).
- Himmelsbach K, Hildt E. Identification of various cell culture models for the study of Zika virus. *World J Virol*. 2018;7(1):10-20. doi: [10.5501/wjv.v7.i1.10](https://doi.org/10.5501/wjv.v7.i1.10).
- Nikolay A, Castilho LR, Reichl U, Genzel Y. Propagation of Brazilian Zika virus strains in static and suspension cultures using Vero and BHK cells. *Vaccine*. 2018;36(22):3140-3145. doi: [10.1016/j.vaccine.2017.03.018](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.018).
- Kim HJ, Kwon SR, Yuasa K. Establishing the optimal fetal bovine serum concentration to support replication of cyprinid herpesvirus 3 in CCB and KF-1 cell lines. *J Virol Methods*. 2020;276:113733. doi: [10.1016/j.jviromet.2019.113733](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2019.113733).
- Faye O, Faye O, Diallo D, Diallo M, Weidmann M, Sall AA. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. *Virol J*. 2013;10:311. doi: [10.1186/1743-422X-10-311](https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-311).
- Juarez D, Long KC, Aguilar P, Kochel TJ, Halsey ES. Assessment of plaque assay methods for alphaviruses. *J Virol Methods*. 2013;187(1):185-9. doi: [10.1016/j.jviromet.2012.09.026](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2012.09.026).
- Baer A, Kehn-Hall K. Viral concentration determination through plaque assays: using traditional and novel overlay systems. *J Vis Exp*. 2014;(93):e52065. doi: [10.3791/52065](https://doi.org/10.3791/52065).
- Medina FA, Torres G, Acevedo J, Fonseca S, Casiano L, De León-Rodríguez CM, *et al.* Duration of the Presence of Infectious Zika Virus in Semen and Serum. *J Infect Dis*. 2019;219(1):31-40. doi: [10.1093/infdis/jiy462](https://doi.org/10.1093/infdis/jiy462).
- Leland DS, Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):49-78. doi: [10.1128/CMR.00002-06](https://doi.org/10.1128/CMR.00002-06).
- Corman VM, Rasche A, Baronti C, Aldabbagh S, Cadar D, Reusken CB, *et al.* Assay optimization for molecular detection of Zika virus. *Bull World Health Organ*. 2016;94(12):880-892. doi: [10.2471/BLT.16.175950](https://doi.org/10.2471/BLT.16.175950).
- Drexler JF, de Souza Luna LK, Pedrosa C, Pedral-Sampaio DB, Queiroz AT, Brites C, *et al.* Rates of and reasons for failure of commercial human immunodeficiency virus type 1 viral load assays in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):2061-3. doi: [10.1128/JCM.00136-07](https://doi.org/10.1128/JCM.00136-07).
- Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):84-6. doi: [10.3201/eid2101.140894](https://doi.org/10.3201/eid2101.140894).

ARTÍCULO ORIGINAL

NOTICIAS DE SUICIDIO EN CANALES DE TELEVISIÓN PERUANOS: EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DE LA OMS PARA SU NOTIFICACIÓN

Kelly Broncano-Rivera^{1,2,a}, Carlos H. Contreras-Pizarro^{1,2,a}, Rubén Valle^{3,b}

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Sociedad Científica de San Fernando, Lima, Perú.

³ Centro de Investigación en Epidemiología Clínica y Medicina Basada en Evidencias, Instituto de Investigación, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

^a Estudiante de medicina; ^b médico psiquiatra, maestro en Ciencias en Investigación Epidemiológica.

RESUMEN

Objetivo. Determinar el cumplimiento a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las noticias sobre suicidio emitidas por canales de la televisión peruana. **Materiales y métodos.** Estudio cuantitativo y descriptivo. La unidad de análisis fueron las noticias de suicidio emitidas por ocho canales de televisión peruana durante los años 2020 y 2021. Las noticias se clasificaron en tres categorías: noticias sobre suicidio, intento de suicidio y prevención del suicidio. Se utilizó un instrumento de evaluación compuesto por las recomendaciones de la OMS. **Resultados.** Se analizaron un total de 126 noticias. Ninguna de estas noticias cumplió en su totalidad con las recomendaciones de la OMS. Las noticias sobre suicidio o intento de suicidio cumplieron con 4 de 13 recomendaciones, siendo la recomendación más acatada la de evitar publicar notas suicidas (97,4%), mientras que la menos cumplida fue la de instruir a la población sobre el suicidio y su prevención, y no difundir mitos (0,9%). Las noticias de prevención de suicidio cumplieron 5 de 7 recomendaciones. **Conclusiones.** Las noticias sobre suicidio emitidas en la televisión peruana en los años 2020 y 2021 mostraron un bajo cumplimiento a las recomendaciones de la OMS. Los profesionales de la comunicación tienen un rol fundamental en la prevención del suicidio, limitando la información sensible y difundiendo información de ayuda. Es fundamental el conocimiento de estas recomendaciones por los comunicadores, y el trabajo conjunto entre el equipo periodístico y los profesionales de la salud mental en la comunicación de noticias relacionadas con el suicidio.

Palabras clave: Suicidio; Organización Mundial de la Salud; Televisión; Medios de Comunicación; Salud Mental; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Citar como: Broncano-Rivera K, Contreras-Pizarro C, Valle R. Noticias de suicidio en canales de televisión peruanos: evaluación del cumplimiento de las recomendaciones de la OMS para su notificación. 2023;40(3):307-16. doi: [10.17843/rpmesp.2023.403.12776](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.12776).

Correspondencia: Kelly Broncano-Rivera; kelly.broncano@unmsm.edu.pe

Recibido: 09/04/2023
Aprobado: 13/09/2023
En línea: 27/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

SUICIDE NEWS ON PERUVIAN TELEVISION CHANNELS: EVALUATION OF COMPLIANCE WITH WHO'S REPORTING RECOMMENDATIONS

ABSTRACT

Objective. To determine if suicide news reports broadcasted by Peruvian television channels comply with the World Health Organization (WHO) recommendations for reporting suicide news. **Materials and methods.** Quantitative and descriptive study. The unit of analysis was the suicide news broadcasted by eight Peruvian television channels during the years 2020 and 2021. News were classified into three categories: news about suicide, attempted suicide and suicide prevention. We used an evaluation instrument composed of WHO recommendations. **Results.** A total of 126 news reports were analyzed; but none of these complied fully with the WHO recommendations. The news reports on suicide or attempted suicide complied with 4 of 13 recommendations. Most reports complied with avoiding to publish suicide notes (97.4%); on the other hand, educating about suicide and its prevention, and not disseminating myths was the recommendation least complied with (0.9%). Suicide prevention news reports complied with 5 of 7 recommendations. **Conclusions.** Suicide news reports on Peruvian television in 2020 and 2021 showed low compliance with WHO recommendations. Communication professionals have a fundamental role in suicide prevention, limiting sensitive information and disseminating helpful information. It is essential for communicators to be aware of these recommendations and for the journalism team and mental health professionals to work together in the communication of news related to suicide.

Keywords: Suicide; World Health Organization; Television; Communications Media; Mental Health; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El suicidio es un problema serio de salud pública, que afecta a todos los países sin distinción. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante el periodo del 2000 al 2019, fue la cuarta causa de muerte entre jóvenes de 15 a 29 años para ambos sexos ⁽¹⁾. La OMS reportó 703 000 casos de suicidio en el mundo en 2019 ⁽¹⁾. En América del Sur, la tasa de suicidio ajustada por la edad fue de 6,8 por 100 000 habitantes entre 2010 y 2014 ⁽²⁾. En Perú, el Sistema Informático Nacional de Defunciones registró 1267 casos de suicidio durante los años 2020 y 2021 ⁽³⁾. Sin embargo, el número real de casos podría ser mayor debido a los errores que pueden existir en el registro de defunciones ⁽⁴⁾.

Múltiples factores a nivel individual, relacional, comunitario, social y sistémico se han asociado a estos eventos, los cuales se encuentran estrechamente relacionados. Por ejemplo, la pérdida de un trabajo puede influir directamente sobre el bienestar de una persona (factor a nivel individual), pero este evento, a su vez, puede estar vinculado con una recesión económica (factor a nivel social) ⁽⁵⁾. Entre los factores de riesgo se tiene al intento de suicidio anterior, trastornos mentales, consumo nocivo de alcohol y otras sustancias, desesperanza, antecedentes familiares de suicidio, alteraciones genéticas o del desarrollo de varios sistemas neurobiológicos, dolor crónico y enfermedades, pérdida de trabajo o financiera, falta de apoyo social, traumas o abuso, estrés, acceso a medios utilizables para suicidarse, barreras en acceso a los servicios de salud, estigma asociado con comportamientos de búsqueda de ayuda y la notificación inapropiada por los medios de comunicación ⁽⁵⁾.

La difusión inapropiada de noticias sobre suicidio en medios de comunicación es también un factor de riesgo social ⁽⁶⁾. La evidencia muestra que una inadecuada cobertura del suicidio puede aumentar el riesgo de conductas suicidas en personas vulnerables ⁽⁵⁾ (p.ej. personas con depresión o intento suicida previo), que al ser expuestas a noticias sensacionalistas sobre suicidio pueden cometer suicidio por imitación ⁽⁶⁾. La forma como se relaciona el impacto de los medios de comunicación con el suicidio posterior se puede explicar mediante la teoría del aprendizaje social o teoría de la identificación. La primera enfatiza que la mayoría de los comportamientos humanos se aprenden mediante observación y que personas vulnerables pueden aprender de los medios que una solución a los problemas es el suicidio. Por otro lado, la segunda señala que los individuos tienden a identificarse con personas similares a ellos, por lo cual desarrollan una especie de apego que los alienta a imitar la conducta suicida ⁽⁶⁾. Como ejemplo, se puede mencionar lo ocurrido en Europa en el siglo XVIII tras la publicación de la novela de Goethe en la que un joven se quita la vida tras un rechazo amoroso ⁽⁶⁾. Este mismo fenómeno ocurrió tras la muerte del actor Robin Williams en 2014, ya que, durante los 5 meses

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Una de las medidas preventivas bien conocidas del suicidio es la apropiada comunicación de estos sucesos por los medios de comunicación.

Principales hallazgos. Se encontró que ninguna noticia cumplió completamente las recomendaciones de la OMS. La recomendación más acatada fue la de evitar publicar notas suicidas que dejó la persona, mientras que la menos cumplida fue la de instruir a la población sobre el suicidio y su prevención, y no difundir mitos.

Implicancias. Es necesario que los medios de comunicación se capaciten y apliquen las recomendaciones de la OMS para la difusión de noticias de suicidio.

siguientes del evento, la tasa de suicidio en Estados Unidos aumentó en un 9,8 % por encima del valor de referencia ⁽⁷⁾.

Los potenciales efectos negativos de la difusión inadecuada de noticias sobre suicidio en medios de comunicación han llevado a que la OMS dicte pautas para su apropiada difusión ⁽⁸⁻¹⁰⁾. La OMS ha publicado tres documentos hasta el año 2017 que buscan reducir el sensacionalismo, la descripción detallada del método, y la ubicación del hecho en la cobertura de noticias de suicidio ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Además, consideran incluir información de protección como líneas de ayuda ⁽¹⁰⁾. Dichas guías no son de uso obligatorio, aunque se recomienda fuertemente su uso por los medios de comunicación ⁽¹⁰⁾. Así, España, en la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida, sugiere adoptar su uso ⁽¹¹⁾.

En el Perú, las guías técnicas sobre suicidio publicadas en 2007 y 2022 por el Ministerio de Salud (MINSA) no abordaron el tema de la apropiada difusión de noticias de suicidio por medios de comunicación ^(12,13). No obstante, la reciente publicación de la Ley N° 31627 en noviembre de 2022 (Ley que modifica la Ley N° 30947, Ley de Salud Mental, a fin de fortalecer la prevención y promoción de la salud mental de los niños, niñas y adolescentes y otras poblaciones vulnerables) introdujo el «Capítulo X: Información para la prevención del suicidio» en la Ley de Salud Mental ⁽¹⁴⁾. En ese apartado se indica que toda noticia que informe un caso de suicidio debe incluir el mensaje, «Un suicidio puede evitarse si lo hablamos a tiempo. Si necesitas consejo, orientación o ayuda, llama gratis al 113, opción 5. Aquí estamos para ayudarte» ⁽¹⁴⁾. El objetivo con este mensaje es alentar a la búsqueda de ayuda y canalizarla por los medios oficiales que el Estado Peruano propone. Además, se señala que dicho mensaje puede modificarse a fin de garantizar su eficacia y debe ser adaptado según el tipo de medio de comunicación (p.ej. escrito, audiovisual, etc.) ⁽¹⁴⁾.

La escasa evidencia que existe en el Perú muestra que los medios de comunicación peruanos cumplen parcialmente las recomendaciones de la OMS. Por ejemplo, un estudio publicado en 2019 encontró que los diarios digitales de Argentina y España seguían más las recomendaciones de los expertos sobre la comunicación apropiada de noticias de suicidio en comparación a dos diarios del Perú⁽¹⁵⁾. Dada la relevancia que tiene el informar adecuadamente las noticias sobre suicidio en los medios de comunicación, el presente estudio tiene como objetivo determinar el cumplimiento de las recomendaciones de la OMS sobre la difusión de noticias de suicidio emitidas por canales de la televisión peruana durante los años 2020 y 2021. Se escogió este medio de comunicación por ser el de mayor consumo semanal (99%, según un sondeo nacional), siendo los noticieros los programas de mayor preferencia⁽¹⁶⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio de enfoque cuantitativo, descriptivo. La población estuvo conformada por las noticias de suicidio emitidas por ocho canales de televisión peruana durante los años 2020 y 2021. Se seleccionaron seis canales de señal abierta: cinco de ellos considerados como los de mayor alcance a nivel nacional⁽¹⁷⁾, y uno que provino del canal de televisión de una radiodifusora⁽¹⁸⁾; y dos canales de televisión por cable, seleccionados por su especialización en la transmisión de noticias⁽¹⁸⁾.

Criterios de selección

Se incluyeron noticias relacionadas con casos confirmados de suicidio, intentos de suicidio y noticias sobre prevención del suicidio. También se consideraron noticias que hacían referencia al mismo caso de suicidio, dado que estos eventos suelen ser cubiertos por múltiples canales de televisión. En estos casos, la inclusión de la noticia dependía de que está fuera originalmente del canal emisor y que incluyera el logo del canal que la transmitía (p. ej., si una noticia emitida por el canal A mostraba el logo del canal B en el video o la imagen, se excluía esa noticia al no ser completamente original del canal A).

Por otro lado, se excluyeron noticias que abordaron temas como el atentado suicida, la eutanasia y el suicidio ficticio (p. ej., en películas), así como aquellas que emplearon la palabra «suicidio» en sentido figurado (p. ej., suicidio político), aquellas con material audiovisual inaccesible, que formaban parte de grabaciones completas de noticieros (por razones de factibilidad del trabajo). Además, se excluyeron las noticias con información limitada sobre el suicidio. Esto ocurrió cuando el suicidio era un tema secundario, como en noticias principales sobre otros sucesos (p. ej., un asesinato) o cuando la noticia era demasiado breve para evaluarla según los 13 o 7 ítems necesarios, los cuales se describirán más adelante.

Unidad de análisis

Noticias sobre suicidio: 1) noticias sobre suicidio *per se*: noticia que transmite el deceso de una persona por una conducta dañina autoinfligida con intención de morir⁽¹⁹⁾; 2) noticias sobre intento de suicidio: noticia que informa sobre conductas autoinfligidas potencialmente lesivas no mortales realizadas con la intención de morir, y que puede o no resultar en lesiones. En este grupo también se encontraban las «amenazas» suicidas (término no recomendado por Crosby *et al.*) e intentos de suicidio interrumpidos por la misma persona o por otra⁽¹⁹⁾; y 3) noticias sobre prevención del suicidio: noticias que se enfocan en la epidemiología, señales de alerta y los medios de ayuda para prevenir el suicidio, sin proporcionar información sobre suicidios individuales o colectivos. Buscan brindar psicoeducación en el campo del suicidio.

Variables e instrumento

El instrumento de evaluación estuvo constituido por las recomendaciones emitidas por la OMS, a partir de sus tres documentos publicados hasta la fecha (2000, 2008 y 2017)⁽⁸⁻¹⁰⁾. La síntesis, realizada por Acosta *et al.* (2017) y que se tomó en cuenta para el estudio, muestra que existe un total de 28 recomendaciones, y recomienda su empleo para la investigación en forma de una lista de comprobación⁽²⁰⁾. Para el presente estudio, se incluyeron solo las recomendaciones que cumplieren tres criterios: 1) contener ejemplos o explicaciones en alguno de los tres documentos antes mencionados, porque permitía una valoración objetiva; 2) recomendaciones que hagan referencia a elementos externos a la noticia; y 3) recomendaciones descritas como subjetivas y no evaluables⁽²⁰⁾. En consecuencia, se analizaron 13 ítems para las noticias que informaron sobre casos de suicidio (Tabla 1). Debido a que las noticias de prevención no brindaban información sobre suicidios individuales o colectivos, estas fueron evaluadas solo por 7 de los 13 ítems (Tabla 1).

Asimismo, se extrajo la siguiente información de cada noticia: sexo del agraviado, lugar donde ocurrió el hecho de suicidio/intento, hora de transmisión de la noticia, método empleado, causas atribuidas al hecho y si el suicidio ocurría posterior a un homicidio o intento de homicidio (Tabla 2).

Recolección de datos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las páginas web y Youtube de cada canal de televisión del 15 al 31 de marzo de 2022. El flujograma de selección se describe en la Figura 1. Cuando no se encontró un determinado caso en las páginas web y Youtube, se realizó una búsqueda complementaria en Facebook. Los videos fueron visualizados a través de Youtube o del portal web de los canales de televisión, a través de sucesivas reuniones entre dos evaluadores del estudio, KBR y CHCP. En cada reunión, cada uno revisó el video mínimamente dos veces, anotaron y posteriormente, cotejaron sus observaciones. Cuando surgían diferencias en la calificación

Tabla 1. Recomendaciones de la OMS a los medios de comunicación para las noticias sobre suicidio. (Continúa en la página 311)

Recomendación: Qué no hacer	Tipo de noticia			
	Noticias de suicidio/intento		Noticias de prevención de suicidio	
	¿Criterio incluido?	Razón de exclusión	¿Criterio incluido?	Razón de exclusión
1. No trate el suicidio de forma sensacionalista	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración
2. En el titular de la noticia evite el uso de la palabra «suicidio», así como la exposición del método o el lugar del suicidio	Sí	-	No	Este tipo de noticia no informaba sobre algún hecho de suicidio o intento
3. Sea prudente en el uso de fotografías o vídeos. No publique fotografías ni vídeos de la víctima en estado mortal, del método empleado, de la escena del suicidio, ni fotos dramáticas (por ejemplo, fotos de personas en cornisas o similares, o de los instrumentos utilizados).	Sí	-	Sí	-
4. No publique notas suicidas en ninguna de sus posibles modalidades (papel, mensajes de texto, mensajes en redes sociales o mensajes de correo electrónico).	Sí	-	No	Este tipo de noticia no informaba sobre algún hecho de suicidio o intento
5. Evite situar la noticia en un lugar destacado. Los datos relevantes deben figurar en páginas interiores.	No	Hace referencia a elementos externos de la noticia	No	Hace referencia a elementos externos de la noticia
6. Evite informar sobre detalles específicos o la descripción explícita del método usado en el suicidio o intento de suicidio	Sí	-	No	Este tipo de noticia no informaba sobre algún hecho de suicidio o intento
7. Evite aportar información detallada sobre el lugar del suicidio o intento de suicidio.	Sí	-	No	Este tipo de noticia no informaba sobre algún hecho de suicidio o intento
8. No glorifique a la persona que se ha suicidado.	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración
9. No presente el suicidio como algo normal.	Sí	-	No	Este tipo de noticia no informaba sobre algún hecho de suicidio o intento
10. No presente el suicidio como una solución a los problemas, ni como un modo de afrontarlos.	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración	No	Este tipo de noticia no informaba sobre algún hecho de suicidio o intento
11. No presente el suicidio como consecuencia de razones simplistas.	Sí	-	Sí	-
12. No utilice estereotipos religiosos o culturales.	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración
13. No exponga la conducta suicida como una respuesta comprensible ante los cambios sociales, culturales o la desvalorización.	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración
14. No culpabilice.	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración
15. Evite las repeticiones injustificadas de noticias sobre el suicidio.	No	Hace referencia a elementos externos de la noticia	No	Hace referencia a elementos externos de la noticia
Recomendación: Qué hacer				
1. Refiérase al suicidio como un hecho, no como un logro	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración	No	Hace referencia a elementos externos de la noticia
2. Resalte las alternativas al suicidio, ya sea mediante información genérica o mediante historias de personas, que ilustren cómo afrontar las circunstancias adversas, las ideas de suicidio, y cómo pedir ayuda	Sí	-	Sí	-
3. Proporcione información sobre recursos comunitarios y líneas de ayuda.	Sí	-	Sí	-

Tabla 1. Recomendaciones de la OMS a los medios de comunicación para las noticias sobre suicidio. (*Viene de la página 310*)

Recomendación: Qué no hacer	Tipo de noticia			
	Noticias de suicidio/intento		Noticias de prevención de suicidio	
	¿Criterio incluido?	Razón de exclusión	¿Criterio incluido?	Razón de exclusión
4. Aporte información sobre factores de riesgo y señales de alarma	Sí	-	Sí	-
5. Transmite la frecuente asociación entre la depresión y la conducta suicida, y que la depresión es un trastorno tratable	Sí	-	Sí	-
6. Ofrezca un mensaje de solidaridad a los sobrevivientes en momentos de profundo dolor, y proporcione números de teléfono de los grupos de apoyo para sobrevivientes, si los hay.	Sí	-	No	Este tipo de noticia no informaba sobre algún hecho de suicidio o intento
7. Aproveche la oportunidad para instruir a la población acerca de los hechos sobre el suicidio y su prevención, y no difunda los mitos sobre el suicidio	Sí	-	Sí	-
Otras recomendaciones				
1. Para las estadísticas deberán usarse fuentes auténticas y fiables e interpretarse cuidadosa y correctamente	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración	No	No contenía ejemplos o explicaciones para su valoración
2. Tenga especial cautela cuando informe sobre suicidios de personas famosas.	No	Recomendación subjetiva y no evaluable	No	Recomendación subjetiva y no evaluable
3. Trabaje estrechamente con las autoridades de la salud en la presentación de los hechos.	No	Recomendación subjetiva y no evaluable	No	Recomendación subjetiva y no evaluable
4. Sea cuidadoso en los contenidos, también en situaciones de presiones por tiempo	No	Recomendación subjetiva y no evaluable	No	Recomendación subjetiva y no evaluable
5. Muestre la debida consideración por las personas que han perdido un ser querido (por ejemplo, el realizar una entrevista a un familiar en duelo debe sopesarse cuidadosamente, ya que están en una situación de vulnerabilidad y tienen mayor riesgo suicida).	No	Recomendación subjetiva y no evaluable	No	Recomendación subjetiva y no evaluable
6. Sea consciente de que los propios profesionales de los medios de comunicación pueden verse afectados por las noticias sobre el suicidio.	No	Recomendación subjetiva y no evaluable	No	Recomendación subjetiva y no evaluable

de un ítem en el instrumento, los evaluadores revisaban el video de forma conjunta para llegar a un consenso. Esto implicaba ver el video de 2 a 3 veces, con el objetivo de extraer fragmentos de audio o capturas del video y respaldar sus argumentos. En casos en los que no se alcanzaba un acuerdo inmediato, se marcaba la noticia y se programaba una discusión posterior, que usualmente se realizaba de 2 a 3 días posteriores.

Análisis estadístico

Se elaboró una ficha de extracción de la información en Microsoft Excel, en la que cada recomendación tenía dos opciones (sí cumple/no cumple). Los datos fueron transferidos al programa Stata versión 14 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.), donde fueron evaluados mediante estadística descriptiva. El número de recomendaciones acatadas por las noticias se evaluó con la mediana y rango intercuartílico, mientras que el cumplimiento de cada recomendación se evaluó mediante frecuencias absolutas y relativas.

Aspectos éticos

No fue necesaria la aprobación de un Comité de Ética institucional debido a que los datos usados en el presente trabajo se encuentran disponibles en plataformas web de libre acceso.

RESULTADOS

Se recuperó un total de 126 noticias de suicidio transmitidas por canales de televisión (seis de señal abierta y dos por cable) durante los años 2020 y 2021. El 53,9% (n = 68) de noticias se emitieron durante el 2021. La mayor cantidad (n = 78 noticias) se recuperó de los noticieros de dos canales de televisión abierta. Diez noticias informaron sobre prevención de suicidio y 116 sobre casos de suicidio o intento de suicidio.

Noticias sobre suicidio o intento de suicidio

Se identificaron 71 noticias sobre casos de suicidio y 45 sobre intento de suicidio transmitidas en canales de televi-

Tabla 2. Características de las noticias de suicidio, periodo 2020-2021 (N=116).

Variable	N	%
Tipo de noticia		
Suicidio	71	61,2
Intento de suicidio	45	38,8
Horario de transmisión		
Mañana	62	53,4
Tarde	16	13,8
Noche	38	32,8
Sexo del agraviado		
Hombre	99	85,3
Mujer	17	14,7
Método empleado		
Lanzamiento desde altura	40	34,5
Uso de arma de fuego	39	33,6
Ahorcamiento	13	11,2
Uso de arma blanca	8	6,9
Lanzamiento a vías vehiculares	4	3,4
Uso de sustancias	2	1,7
Provocando un incendio	1	0,9
No menciona	9	7,8
Causas atribuidas al hecho		
Únicas	73	62,9
Múltiples ^a	12	10,4
Desconocidas	31	26,7
Asociado a homicidio o intento		
No	64	55,2
Sí	52	44,8

^aMúltiples: En la noticia se informó que el suicidio se debía a más de una causa (por ejemplo, «el fallecido tenía un cuadro de depresión y atravesaba por dificultades económicas y laborales»).

sión de Perú en los años 2020 y 2021. Ochenta y seis noticias (74,1%) ocurrieron en las ciudades de Lima y Callao, 62 noticias (53,4%) fueron transmitidas en el horario de la mañana y en 52 noticias (44,8%), el suicidio/intento de suicidio ocurrió posterior a un homicidio (Tabla 2). Sobre los métodos empleados, el lanzamiento desde altura y el empleo de arma de fuego fueron los más frecuentes. En relación con las causas, el 62,9% lo atribuyó a causas únicas (p. ej., sufrir de bullying o cyberbullying, padecer de depresión, evitar una detención policial, etc.) (Tabla 2).

Todas las noticias cumplieron al menos una recomendación, siendo nueve, el máximo número de recomendaciones cumplidas, que fue hallado en dos noticias (1,7%), mientras que la mediana de cumplimiento de las recomendaciones de la OMS fue 4 (rango intercuartílico: 3-5). Ninguna noticia cumplió las 13 recomendaciones de la OMS. Las recomendaciones

más cumplidas fueron «evita la publicación de notas suicidas» (97,4%) y «evita presentar el suicidio como algo normal» (95,7%), y las recomendaciones menos seguidas fueron «proporciona información sobre recursos comunitarios y teléfonos de ayuda» (0,9%) e «instruye a la población sobre el suicidio y su prevención, y no difunde mitos» (0,9%) (Tabla 3).

Noticias sobre prevención de suicidio

Se identificaron diez noticias que abordaron el tema de prevención de suicidio en televisión peruana. La mediana de cumplimiento de las recomendaciones de la OMS fue 5 (rango intercuartílico: 3,7-6). Todas las noticias cumplieron al menos tres recomendaciones, siendo seis el máximo número de recomendaciones cumplidas, observado en cuatro noticias. Ninguna noticia cumplió las siete recomendaciones de la OMS. Las recomendaciones más cumplidas fueron «evita presentar el suicidio como consecuencia de razones simplistas» y «resalta las alternativas al suicidio con información genérica o formas de afrontamiento»; y la recomendación menos seguida fue «menciona asociación entre depresión y conducta suicida» (Tabla 4).

DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó el cumplimiento de las recomendaciones de la OMS sobre la comunicación de noticias de suicidio transmitidas por televisión en el Perú. Resalta que ninguna noticia haya cumplido completamente las recomendaciones de la OMS y que, en general, las noticias de intento de suicidio o suicidio consumado hayan cumplido 4 de las 13 recomendaciones y las noticias de prevención de suicidio 5 de las 7 recomendaciones de la OMS. Estos resultados tienen implicancias en la prevención del suicidio, puesto que una correcta transmisión de noticias ayuda a disminuir el potencial efecto imitativo a partir de la difusión de un determinado caso, además de incrementar el efecto protector al brindar información y consejería de utilidad para personas con deseos de cometer suicidio⁽¹⁰⁾.

Los resultados encontrados indican que las noticias emitidas por ocho canales de televisión del Perú no siguen las recomendaciones de la OMS sobre la transmisión de noticias de suicidio. Una inadecuada transmisión aumenta el riesgo de imitación relacionado con el grado de identificación de una persona con la persona fallecida. La imitación puede ser vertical, aplicada a personas consideradas admirables o envidiables; u horizontal, aplicada a personas más parecidas socialmente, y en las que es posible reconocerse o reconocer la propia historia⁽⁶⁾. Por otro lado, la transmisión adecuada de este tipo de noticias tiene un rol protector. La evidencia señala que una apropiada comunicación podría reducir las ideas suicidas, incrementar la satisfacción con la vida, brindar conocimiento sobre asuntos relacionados con el suicidio y promover comportamientos de búsqueda de ayuda⁽¹⁰⁾.

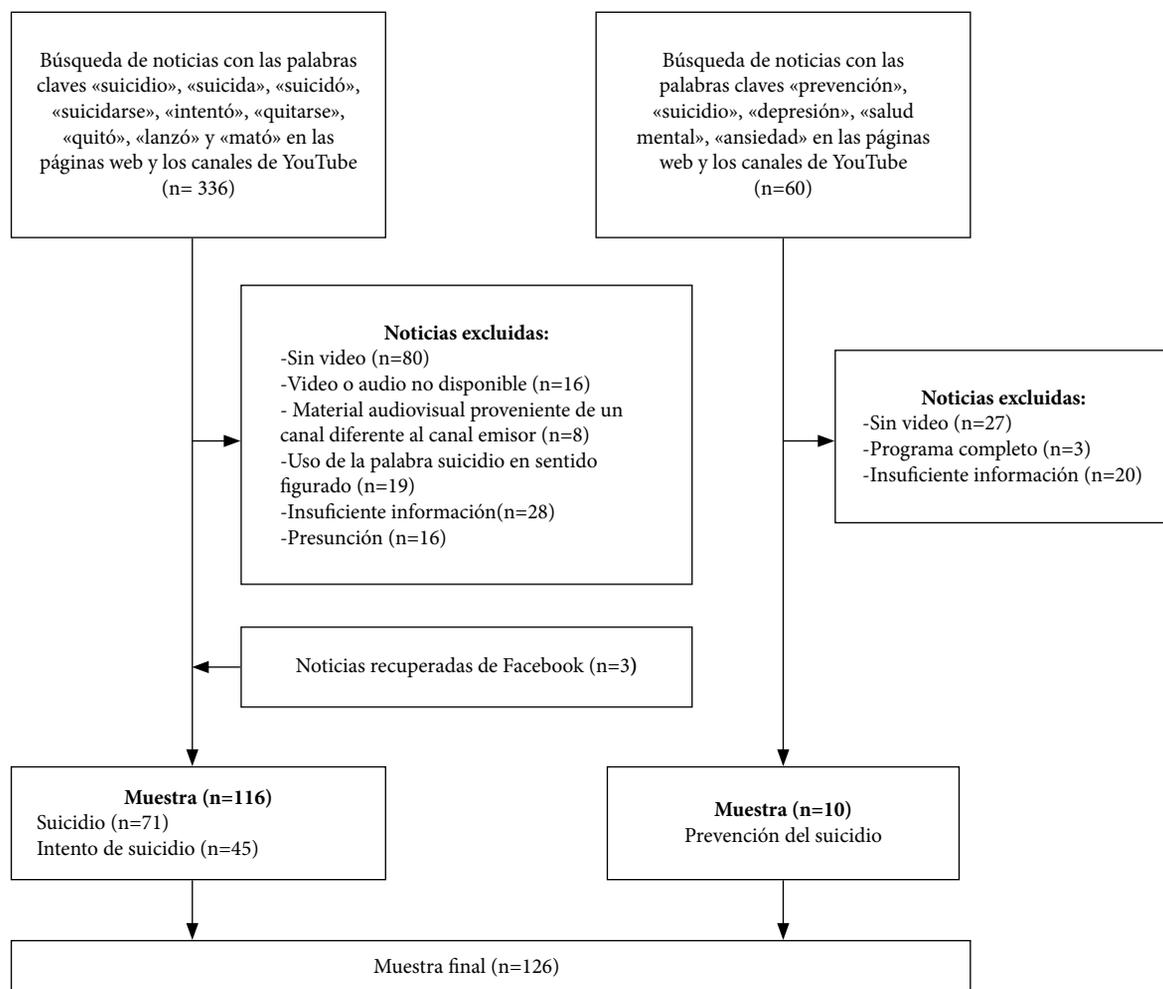


Figura 1. Flujograma de selección de las noticias que conformaron el estudio.

Hay algunos aspectos que hay que considerar en la evaluación de las recomendaciones de la OMS sobre la emisión de noticias de suicidio. Varias noticias incluyeron la palabra «suicidio» en el titular o fue mencionada por los comunicadores. Al respecto, la OMS señala que la frase «se suicidó» implica criminalidad y aumenta el estigma en quienes han perdido a una persona por suicidio (10), por lo que recomiendan usar términos como «murió por suicidio» o «se quitó la vida» (10). Aunque los factores de riesgo para el suicidio son múltiples, las noticias identificadas explicaron el suicidio en relación con causas únicas (p.ej., depresión, cyberbullying, etc.). En su lugar, se sugiere brindar una explicación integral sobre los potenciales factores involucrados lo que permite incrementar la conciencia en la población (10). Muchas noticias publicaron fotografías o videos sobre la víctima o el lugar del hecho. Los estudios en el área indican que estos materiales pueden activar conductas suicidas en personas vulnerables, por ejemplo, después de una crisis personal (10). Por eso, la OMS enfatiza la importancia de emplear con cuidado estos materiales, y sugiere no mostrar el cuerpo de la víctima o el acto suicida (10).

Los métodos usados en el suicidio también deben ser omitidos por su efecto negativo en la audiencia. Por ejemplo, tras

la recreación del suicidio del personaje principal de la serie *13 Reasons Why*, hubo un incremento de consultas sobre suicidio en la plataforma Google (21). En nuestro trabajo identificamos narraciones explícitas como «giró la soga varias veces alrededor de su cuello» o detalles que podrían haber sido omitidos, como el piso del cual se lanzó una persona. Por el comportamiento imitativo que puede existir en el suicidio (6), se sugiere incluir un mensaje de advertencia en el que se indique que la noticia va a abordar el tema del suicidio (14). No obstante, nosotros no identificamos noticias que incluyan mensajes de advertencia antes de la transmisión. Muy pocas noticias sobre intento de suicidio o suicidio ofrecieron información para la prevención. Esto no es un hecho aislado y se reporta en varios trabajos. Por ejemplo, el estudio conducido por Ferreira et al. (2021) encontró un cumplimiento del ítem «aporta información sobre factores de riesgo y señales de alarma» de 5,6% (22). En Países Bajos, un análisis de 296 noticias encontró que solo una noticia (0,3%) describió conductas de afrontamiento distintas al suicidio por un individuo (23).

Las noticias sobre prevención del suicidio presentaron mayores proporciones de cumplimiento de las recomen-

Tabla 3. Cumplimiento a 13 recomendaciones de la OMS en las noticias de suicidio, periodo 2020-2021.

Recomendaciones	Noticias de suicidio (n=71)		Noticias de intento suicida (n=45)		Total (n=116)	
	n	%	n	%	n	%
Evita la publicación de notas suicidas	68	95,8	45	100	113	97,4
Evita presentar el suicidio como algo normal	67	94,4	44	97,8	111	95,7
Evita presentar el suicidio como consecuencia de razones simplistas	32	45,1	16	35,6	48	41,4
Evita revelar la identidad de la persona	16	22,5	25	55,5	41	35,3
Evita el empleo de la palabra «suicidio»	17	23,9	15	33,3	32	27,6
Evita detallar los métodos empleados	23	32,4	4	8,9	27	23,3
Evita el uso de fotografías o videos	9	12,7	6	13,3	15	12,9
Menciona asociación entre depresión y conducta suicida	6	8,5	6	13,3	12	10,3
Resalta las alternativas al suicidio con información genérica o formas de afrontamiento	2	2,8	6	13,3	8	6,8
Ofrece un mensaje de solidaridad a los sobrevivientes de suicidio	NE	NE	2	4,4	2	4,4
Aporta información sobre factores de riesgo y señales de alarma	2	2,8	1	2,2	3	2,6
Proporciona información sobre recursos comunitarios y teléfonos de ayuda	1	1,4	0	0	1	0,9
Instruye a la población sobre el suicidio y su prevención, y no difunde mitos	0	0	1	2,2	1	0,9

NE: No evaluable

daciones por el menor número de ítems con que fueron evaluadas. Si bien las noticias sobre prevención de suicidio desmintieron varios mitos sobre el tema, debemos señalar que en una de las transmisiones se dio a entender que toda forma de autoagresión tiene intenciones suicidas. Esta afirmación, mencionada por un profesional de la salud, puede propagar mitos innecesarios respecto al suicidio. Al respecto, se debe recordar que existe un grupo de autolesiones catalogadas como no suicidas, presente mayormente durante la adolescencia y que puede ser una forma de dirigir la ira y frustración⁽²⁴⁾. Además, los medios de comunicación deben ser responsables en la selección de sus invitados o de las personas a quienes alquilan espacios televisivos (dentro de los mismos programas) para discutir temas de suicidio, y en general, temas de salud mental.

En el proceso de recuperación de noticias identificamos que algunas de ellas usaron el término suicidio de forma figurada. De hecho, nosotros descartamos 19 noticias de este

tipo (p. ej., «suicidio político» o «bombardeo suicida»). El uso de una palabra que primariamente lleva un significado altamente sensible fuera de su contexto «natural» puede insensibilizar al público sobre el tema, e incrementar el estigma que existe. Un caso similar se ha observado con el mal empleo de la palabra psicosis⁽²⁵⁾. Por ejemplo, un trabajo realizado en una red social reveló que la palabra «psicosis» se empleaba como equivalente a miedo excesivo y terror colectivo, y que aparece relacionado a hechos violentos, atentados terroristas o en contextos de tensiones políticas⁽²⁵⁾. Dado el significado incorrecto impuesto a la psicosis por la sociedad, muchos países de Asia denominan a la esquizofrenia como trastorno de integración o trastorno de la sintonización⁽²⁶⁾ con el objetivo de disminuir el estigma inadecuadamente asignado a esta patología⁽²⁶⁾.

Los comunicadores tienen un rol fundamental en la prevención del suicidio⁽¹⁴⁾, limitando la información sensible y difundiendo la información de ayuda⁽¹⁰⁾. Para lograrlo es fundamen-

Tabla 4. Cumplimiento a las recomendaciones de la OMS en la transmisión de noticias sobre prevención del suicidio en canales de televisión del Perú, 2020-2021.

Recomendaciones	Noticias (n=10)	%
Evita presentar el suicidio como consecuencia de razones simplistas	10	100
Resalta las alternativas al suicidio con información genérica o formas de afrontamiento	10	100
Aporta información sobre factores de riesgo y señales de alarma	8	80
Instruye a la población sobre el suicidio y su prevención, y no difunde mitos	6	60
Evita el uso de fotografías o videos	5	50
Proporciona información sobre recursos comunitarios y teléfonos de ayuda	5	50
Menciona asociación entre depresión y conducta suicida	4	40

tal el conocimiento de las directrices de la OMS. Sin embargo, la evidencia señala que existe un desconocimiento de estas recomendaciones⁽²⁷⁻²⁹⁾. Por eso, existe la necesidad de incluir esta información en los planes de estudios⁽²⁷⁾. Al respecto, la Organización Panamericana de la Salud ha organizado capacitaciones gratuitas acerca de la cobertura responsable sobre suicidio dirigido a comunicadores de América Latina y el Caribe^(30,31). A pesar de estos esfuerzos, existe aún debate por parte de los comunicadores sobre si se deben reportar los casos de suicidio y en qué medida⁽²⁷⁾. Lo que está claro, es que este trabajo debe desarrollarse en colaboración con profesionales de la salud mental para brindar una información equilibrada y sensible^(10,32).

La reciente modificación de la Ley de Salud Mental (Ley N° 30947) mediante la promulgación de Ley 31627 (2022) puede permitir la mejora en la cobertura de noticias sobre suicidio. No obstante, es necesario supervisar su cumplimiento por todos los medios de comunicación independiente del medio de transmisión de las noticias. Nosotros consideramos que los medios de comunicación podrían crear un observatorio, similar al que emplean los equipos de *fact-checking*⁽³³⁾, para corroborar el cumplimiento de la normativa. El observatorio funcionaría en un portal web, en el que se colocarían todas las noticias que informan sobre suicidio, permitiendo que sean evaluadas y posteriormente retroalimentadas para la implementación de mejoras. La población general debe también estar atenta a la correcta transmisión de noticias de suicidio y de ser necesario notificar su queja al Consejo Consultivo de Radio y Televisión⁽³⁴⁾. Aunque no están directamente obligadas por Ley, las personas naturales o profesionales de la salud que deciden publicar temas relacionados con el suicidio en sus redes sociales pueden contribuir a este esfuerzo incluyendo notas de búsqueda de ayuda.

El presente estudio tiene algunas limitaciones que se deben considerar. Es probable que algunas noticias que no incluyeron la palabra «suicidio» en sus titulares no hayan sido recuperadas. A pesar de que el algoritmo de búsqueda inicial usó más palabras claves que las indicadas en nuestro flujo-grama, estas se excluyeron en el algoritmo final (palabras como «vida», «ahorcó», «inmolarse», «inmoló», «disparó», etc.) debido a su falta de especificidad en la identificación de noticias relacionadas con el suicidio. Por lo tanto, consideramos que el número de noticias que excluyen el término suicidio en su titular (y que son del área) es bajo. La población de noticias se redujo durante el análisis debido a la inaccesibilidad de ocho noticias que inicialmente cumplían con los criterios de inclusión. Desconocemos los motivos detrás del retiro periódico de ciertas noticias en las páginas web y

canales de YouTube, lo que debería considerarse en futuros trabajos. El 67% de noticias proviene de solo dos canales de televisión, por ende, una parte considerable de los resultados se basa en la transmisión de estos canales. Además, los canales de televisión suelen publicar solo una fracción de las noticias que transmiten en sus páginas web, por lo que las noticias analizadas no representan toda la información difundida en su momento. Los canales de televisión tienden a seleccionar noticias que consideran más relevantes, por lo que es probable que algunos casos de suicidio no hayan sido cubiertos al competir con otras noticias que poseen un mayor impacto político, económico o social. Algunas recomendaciones de la OMS no pudieron ser evaluadas debido a la falta de criterios específicos de medición. A pesar de esto, los ítems evaluados nos permiten aproximarnos a conocer la adherencia de ocho canales de televisión peruana a las recomendaciones de la OMS. Finalmente, la no publicación de notas suicidas fue de 96% en nuestro estudio. Sin embargo, las noticias analizadas no aclararon si las víctimas habían dejado alguna nota o si fueron recogidas como indicios o evidencias dentro del proceso de investigación en el lugar de los hechos, lo que podría haber influido artificialmente en el cumplimiento de este criterio⁽³⁵⁾.

En conclusión, encontramos un bajo cumplimiento de las recomendaciones de la OMS en las noticias transmitidas por ocho canales de televisión del Perú durante los años 2020 y 2021. La recomendación más acatada fue la de evitar publicar notas suicidas, mientras que la menos cumplida fue la de instruir a la población sobre el suicidio y su prevención, y no difundir mitos. La adecuada transmisión de noticias de suicidio por medios de comunicación puede contribuir a prevenir la ocurrencia de casos de suicidio y fomentar la búsqueda de ayuda. En ese trabajo se requiere la colaboración estrecha entre los comunicadores, el equipo encargado de elaborar la noticia y los profesionales de salud mental.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. KBR: Conceptualización. Investigación. Metodología. Análisis formal. Redacción - borrador original. Redacción - revisión y edición. CCP: Conceptualización. Investigación. Metodología. Análisis formal. Redacción - borrador original. Redacción - revisión y edición. RV: Conceptualización. Administración del proyecto. Supervisión. Redacción - borrador original. Redacción - revisión y edición.

Financiamiento. Autofinanciado.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates [Internet]. WHO; 2021 [citado el 31 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643>
2. Mortalidad por suicidio en la Región de las Américas. Informe regional 2010-2014 [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021 [citado el 31 de marzo del 2023]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53628/9789275323304_spa.pdf
3. SINADEF: Sistema Informático Nacional de Defunciones [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2022 [citado el 31 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/defunciones/>

4. Contreras-Cordova CR, Atencio-Paulino JI, Sedano C, Ccoicca-Hinojosa FJ, Paucar W. Suicidios en el Perú: Descripción epidemiológica a través del Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF) en el periodo 2017-2021. *Rev Neuropsiquiatr.* 2022;85(1):19-28. doi: [10.20453/rnp.v85i1.4152](https://doi.org/10.20453/rnp.v85i1.4152).
5. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [citado el 31 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/131056>
6. Domaradzki J. The Werther Effect, the Papageno Effect or No Effect? A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2396. doi: [10.3390/ijerph18052396](https://doi.org/10.3390/ijerph18052396).
7. Fink DS, Santaella-Tenorio J, Keyes KM. Increase in suicides the months after the death of Robin Williams in the US. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191405. doi: [10.1371/journal.pone.0191405](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191405).
8. World Health Organization. Preventing Suicide: A resource for media professionals [Internet]. Geneva: WHO; 2000 [citado el 06 de abril del 2023]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67604/WHO_MNH_MBD_00.2.pdf?sequence=1.
9. World Health Organization. Preventing suicide : a resource for media professionals [Internet]. Geneva: WHO; 2008 [citado el 06 de abril del 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43954>.
10. World Health Organization. Preventing suicide: a resource for media professionals, 2017 update [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado el 06 de abril del 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258814>.
11. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad [Internet]. Galicia: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Consellería de Sanidad; 2012 [citado el 06 de abril del 2023]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC_481_Conducta_Suicida_Avaliat_compl.pdf.
12. Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Salud Mental - Lima. Pautas para la prevención del suicidio en mi comunidad [Internet]. Lima: MINSA; 2022 [citado el 06 de abril del 2023]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5689.pdf>.
13. Ministerio de Salud. Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica En Conducta Suicida [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2007 [citado el 06 de abril del 2023]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/2906.PDF>.
14. Perú, Congreso de la República. Ley 31627, Ley que modifica a la Ley 30947, Ley de Salud Mental, a fin de fortalecer la prevención y promoción de la Salud Mental de los niños, niñas y adolescentes y otras personas vulnerables [Internet]. Lima: Congreso de la República; 2022 [citado el 06 de abril del 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-que-modifica-la-ley-30947-ley-de-salud-mental-a-fin-de-ley-n-31627-2126319-3/>.
15. Granja-González S, Meneses-Fernández MD. El tratamiento periodístico del suicidio en diarios digitales de Argentina, España y Perú. *Index comunicación.* 2019;9(1):57-79. doi: [10.33732/ixc/09/01Eltrat](https://doi.org/10.33732/ixc/09/01Eltrat).
16. Consejo Consultivo de Radio y Televisión. Estudio sobre consumo televisivo y radial [Internet]. Lima: Ministerio de Transporte de Comunicaciones; 2019 [citado el 06 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.concortv.gob.pe/2019-estudio-sobre-consumo-televisivo-y-radial-2/>.
17. Dettleff JA, Cassano G, Vásquez G, Dancuart T. Señal abierta: Una mirada a la televisión peruana del siglo XXI. Lima; Fondo Editorial PUCP; 2021.
18. Palpan-Guerra A, Munayco CV. ¿Cómo informaron los medios de comunicación sobre la influenza AH1N1 en Perú? *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32(2):294-8.
19. Crosby AE, Ortega L, Melanson C. Self-directed Violence Surveillance: Uniform Definitions and Recommended Data Elements, Version 1.0 [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2011 [citado el 06 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/suicide/pdf/self-directed-violence-a.pdf>.
20. Acosta F, Rodríguez C, Cejas M. Noticias sobre suicidio en los medios de comunicación. Recomendaciones de la OMS. *Rev Esp Salud Pública.* 2017;91:e1-7.
21. Ayers JW, Althouse BM, Leas EC, Dredze M, Allem JP. Internet Searches for Suicide Following the Release of 13 Reasons Why. *JAMA Intern Med.* 2017;177(10):1527-29. doi: [10.1001/jamainternmed.2017.3333](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3333).
22. Ferreira RDS, Martin IDS, Zanetti ACG, Vedana KGG. Notícias sobre suicídio veiculadas em jornal brasileiro [News coverage on suicides published in Brazilian news media channels]. *Cien Saude Colet.* 2021;26(4):1565-574. doi: [10.1590/1413-81232021264.12882019](https://doi.org/10.1590/1413-81232021264.12882019).
23. van Leeuwen L, Bommelé J. Do Dutch News Reports About Suicide Refer to Suicide Prevention Strategies? *Crisis.* 2020;41(3):225-28. doi: [10.1027/0227-5910/a000619](https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000619).
24. Brown RC, Plener PL. Non-suicidal Self-Injury in Adolescence. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(3):20. doi: [10.1007/s11920-017-0767-9](https://doi.org/10.1007/s11920-017-0767-9).
25. Delans S, Benamara F, Moriceau V, Olivier F, Mothe J. Psychiatry on Twitter: Content Analysis of the Use of Psychiatric Terms in French. *JMIR Form Res.* 2022;6(2):e18539. doi: [10.2196/185](https://doi.org/10.2196/185).
26. Sartorius N, Chiu H, Heok KE, Lee M-S, Ouyang W-C, Sato M, et al. Name change for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40:255-8. doi: [10.1093/schbul/sbt231](https://doi.org/10.1093/schbul/sbt231).
27. Ribeiro E, Granado A. Suicide, a Topic that Opens a Debate on What Journalism is for: A Study on Portuguese Journalists' Perceptions. *Journal Stud.* 2022;23(11). doi: [10.1080/1461670X.2022.2091642](https://doi.org/10.1080/1461670X.2022.2091642).
28. National Institute for Mental Health in England. Sensitive Coverage Saves Lives: Improving Media Portrayal of Suicidal Behaviour. [Internet]. National Institute for Mental Health in England; 2007 [citado el 23 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://eprints.bournemouth.ac.uk/13502/1/Sensitive%20Coverage%20Saves%20Lives.pdf>.
29. Yaqub MM, Beam RA, John SA. "We Report the World as It Is, Not as We Want It to Be": Journalists' Negotiation of Professional Practices and Responsibilities When Reporting on Suicide." *Journalism.* 2017;21(9):1283-99. doi: [10.1177/1464884917731957](https://doi.org/10.1177/1464884917731957).
30. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Comunicación para la prevención de la conducta suicida: una capacitación necesaria [Internet]. Washington, DC: OPS; 2022 [citado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/7-12-2022-comunicacion-para-prevencion-conducta-suicida-capacitacion-necesaria>.
31. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Cambiando la cobertura periodística del suicidio en América Latina y el Caribe [Internet]. Washington, DC: OPS; 2019 [citado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15409:cambiando-la-cobertura-periodistica-del-suicidio-en-america-latina-y-el-caribe&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
32. Menon V, Mani AM, Kurian N, Sahadevan S, Sreekumar S, Venu S, et al. Newspaper reporting of suicide news in a high suicide burden state in India: Is it compliant with international reporting guidelines? *Asian J Psychiatr.* 2021;60:102647. doi: [10.1016/j.ajp.2021.102647](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102647).
33. Ramón Vegas X, Mauri Ríos M, Rodríguez Martínez R. Redes sociales y plataformas de fact-checking contra la desinformación sobre la COVID-19. *Hipertext.net.* 2020(21):79-92. doi: [10.31009/hipertext.net.2020.i21.07](https://doi.org/10.31009/hipertext.net.2020.i21.07).
34. Consejo Consultivo de Radio y Televisión. ¿Cómo quejarse por un programa de radio o TV?. *Concortv* [Internet]. Lima: Ministerio de Transporte de Comunicaciones; 2022 [citado el 23 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://www.concortv.gob.pe/como-quejarse-ante-una-emisora-de-radio-yo-canal-de-television/>.
35. Mejías-Martín Y, Martí-García C, Rodríguez-Mejías Y, Esteban-Burgos AA, Cruz-García V, García-Caro MP. Understanding for Prevention: Qualitative and Quantitative Analyses of Suicide Notes and Forensic Reports. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):2281. doi: [10.3390/ijerph20032281](https://doi.org/10.3390/ijerph20032281).

ARTÍCULO ORIGINAL

CAPACIDAD ANTIOXIDANTE *in vitro* DEL *Corryocactus brevistylus* (SANKY) Y SU EFECTO EN LA MORFOLOGÍA DEL PÁNCREAS DE RATAS DIABÉTICAS INDUCIDAS CON ALOXANO

Liz Delia Arostegui-Faustino ^{1,a}, Oscar Gustavo Huamán-Gutiérrez ^{2,b}¹ Hospital de la Solidaridad-Los Olivos, Lima, Perú.² Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.^a Magíster en Nutrición con Mención en Nutrición Clínica; ^b doctor en Ciencias de la Salud.

RESUMEN

Objetivo. Determinar la capacidad antioxidante *in vitro* del *Corryocactus brevistylus* y su efecto sobre la glicemia y páncreas de ratas diabéticas inducidas con aloxano. **Materiales y métodos.** Se evaluó la capacidad antioxidante del extracto hidroetanólico de sanky (EHES) mediante la capacidad de reducir el 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH) y la capacidad de reducir el ion férrico (FRAP). Se utilizaron 30 ratas adultas inducidas a diabetes con dos dosis de aloxano (80mg/kg), formándose cinco grupos (n=6), recibiendo los tratamientos vía orogástrica durante ocho días, el grupo I (agua), II (metformina 14mg/kg), grupos III-IV-V zumo de sanky a 1,0; 4,0 y 16 mL/kg, respectivamente. La glicemia fue evaluada por el método rápido (glucómetro) (primer y octavo día). Terminado el tratamiento los animales fueron sacrificados y se les extrajo el páncreas, para su estudio histopatológico. **Resultados.** La capacidad antioxidante del EHES mediante el DPPH, mostró un IC₅₀ de 0,77 mg/mL, y por el método FRAP se observó el TEAC-FRAP de 22,31µg/mg. La glicemia disminuyó en el octavo día de tratamiento, respecto al primer día; también se observó disminución de la glicemia en los grupos III-V, respecto al grupo I. A nivel histológico los grupos I-II presentaron atrofia severa y necrosis moderada de los islotes de Langerhans; los grupos IV-V presentaron hipertrofia y necrosis leve multifocal a nivel del islote. **Conclusiones.** El extracto de sanky presenta capacidad antioxidante *in vitro* y el zumo ejerce un efecto hipoglicémico y protector en páncreas.

Palabras clave: Capacidad Antioxidante; Hipoglicémico; Páncreas; Plantas Medicinales (fuente: DeCS BIREME).

Citar como: Arostegui-Faustino LD, Huamán-Gutiérrez OG. Capacidad antioxidante *in vitro* del *Corryocactus brevistylus* (sanky) y su efecto en la morfología del páncreas de ratas diabéticas inducidas con aloxano. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):317-24. doi: [10.17843/rpmesp.2023.403.12481](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.12481).

Correspondencia: Liz Delia Arostegui Faustino; liz.arostegui@unmsm.edu.pe

Recibido: 23/12/2022
Aprobado: 21/06/2023
En línea: 28/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

In vitro ANTIOXIDANT CAPACITY OF *CORRYOACTUS BREVISTYLUS* (SANKY) AND ITS EFFECT ON THE PANCREAS MORPHOLOGY OF ALLOXAN-INDUCED DIABETIC RATS

ABSTRACT

Objective. To determine the *in vitro* antioxidant capacity of *Corryocactus brevistylus* and its effect on glycemia and the pancreas of alloxan-induced diabetic rats. **Materials and methods.** The antioxidant capacity of the hydroethanolic extract of sanky (HEES) was evaluated by assessing its ability to reduce 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) and ferric ion (FRAP). We used thirty adult rats, which were induced to diabetes with two doses of alloxan (80mg/kg). Rats were distributed into 5 groups (n=6), all groups received treatment by orogastric route for eight days. Group I received water, group II received metformin 14mg/kg and groups III, IV and V received sanky juice at 1.0; 4.0 and 16 mL/kg, respectively. Glycemia was evaluated by the rapid method (glucometer) (first and eighth day). After treatment, the animals were sacrificed and the pancreas was removed for histopathological study. **Results.** The antioxidant capacity of HEES by DPPH showed an IC₅₀ of 0.77 mg/mL; the FRAP method showed a TEAC-FRAP of 22.31µg/mg. Glycemia decreased on the eighth day of treatment, with respect to the first day; a decrease in glycemia was also found in groups III-V, when compared to group I. Histologically, groups I-II presented severe atrophy and moderate necrosis of the islets of Langerhans; groups IV-V presented hypertrophy and mild multifocal necrosis at the islet level. **Conclusions.** The extract of sanky showed antioxidant capacity *in vitro* and the juice exerts a hypoglycemic and protective effect on the pancreas.

Keywords: Antioxidant Capacity; Hypoglycemic; Pancreas; Medicinal Plants (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El páncreas es un órgano único, retroperitoneal, localizado en el abdomen a nivel de la primera y segunda vértebra lumbar y por detrás del estómago, mide entre 16 a 20 cm y pesa entre 85-120 g⁽¹⁾. Posee dos funciones importantes, la función exocrina que es fundamental en el proceso de la digestión, secretando las enzimas lipasa y amilasa, mientras que la función endocrina se encarga de la producción de hormonas, principalmente la insulina, que es fundamental para la regulación de los niveles de azúcar en la sangre⁽²⁾.

La diabetes es una enfermedad crónica de tipo metabólico caracterizada por hiperglucemia con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, el tratamiento farmacológico es largo y complejo. A pesar de los esfuerzos para disminuir el impacto, los índices se van incrementando, por ello es importante mejorar la adherencia al manejo farmacológico y no farmacológico⁽³⁾.

En el mundo, la prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) en personas mayores de 18 años, ha aumentado de 4,7% en 1980 a 8,5% en 2014, observándose que, a menor ingreso familiar y educación, el riesgo de desarrollar DM2 es mayor⁽⁴⁾. En el Perú, la prevalencia de DM2 alcanza el 7%; sin embargo, la prevalencia en la región costa es de 8,2%, siendo menor en la sierra con un 4,5% y selva con un 3,5%; pero hay que resaltar en Lima Metropolitana la prevalencia alcanza un 8,4%⁽⁵⁾.

El uso de plantas medicinales con fines terapéuticos es una práctica que se ha venido incrementado desde la antigüedad, en el Perú existe una gran variedad de plantas, a las cuales se les atribuyen distintas propiedades, como antiinflamatorio, antioxidante e hipoglicemiente, dichas propiedades podrían estar relacionadas con el contenido de compuestos fenólicos presentes como el ácido cafeico y el ácido p-cumárico, que actúan en los procesos de digestión, tanto de carbohidratos como de lípidos⁽⁶⁾.

Entre los alimentos que tienen propiedades benéficas está el sanky, este es un fruto de los Andes peruanos, que crece en la zona sur del país, al cual se le atribuyen efectos benéficos, como propiedades funcionales y terapéuticas⁽⁷⁾. La pulpa de sanky presenta alto contenido de azúcares reductores, fibra y de vitamina C, mientras que la cáscara, además de lo mencionado, presenta ácidos fenólicos, lactonas, triterpenos esteroideos, minerales como calcio, potasio, fósforo y magnesio⁽⁸⁾.

En un estudio realizado por López en el 2022, evaluó el efecto hipolipemiente del sanky, encontrando que a dosis de 10 mL/kg de zumo de sanky, los niveles de triglicéridos fueron disminuyendo, y los niveles de HDL se vieron incrementados⁽⁹⁾. Lipe en el 2016, evaluó el efecto hepatoprotector de esta fruta, y observó que la administración del zumo de *Corryocactus brevistylus* (sanky) ejerció un efecto protector en el hígado, según los indicadores bioquímicos de GS-NP (grupos sulfhidrilos no proteicos), en ratones con daño hepático inducido con etanol⁽¹⁰⁾.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Evaluar una práctica que se venía dando sobre el uso del sanky en ciertas enfermedades; sin embargo, no había evidencias científicas sobre dichos efectos en nuestro organismo.

Principales hallazgos. La capacidad antioxidante del EHES mediante el DPPH, mostró un IC₅₀ de 0,77 mg/mL, y por el método FRAP se observó el TEAC-FRAP de 22,31μg/mg. La glicemia disminuyó en el octavo día de tratamiento, respecto al primer día, y también se observó disminución en los grupos III-V, respecto al grupo I.

Implicancias. El extracto de sanky presenta capacidad antioxidante *in vitro* y el zumo ejerce un efecto hipoglicemiente y protector en el páncreas.

El presente estudio surgió de la inquietud por evaluar una práctica que se venía dando sobre el uso del sanky en ciertas enfermedades, sin embargo, no había evidencias científicas sobre sus propiedades en nuestro organismo. Con los resultados de la capacidad antioxidante reflejado por el método DPPH y FRAP, el efecto hipoglicemiente observado al octavo día de tratamiento y las características de conservación del tejido pancreático, se estaría sentando las bases de una nueva alternativa que podría ser incluido en la alimentación de aquellas personas que presenten hiperglicemia. A su vez se estaría resaltando la importancia de los beneficios que presentan los productos naturales como la ausencia de efectos adversos en comparación con la medicina convencional, por lo que contribuirían a generar una nueva alternativa que acompañe al tratamiento, siendo accesible y seguro. Esta sería una opción para la elaboración de un producto «nutracéutico» que beneficiaría a la población en general y directamente a quienes padecen de diversas enfermedades crónicas como la diabetes al aportar bases científicas sobre el uso eficaz y seguro del sanky⁽¹¹⁾.

Por lo expuesto anteriormente el presente estudio tuvo la finalidad evaluar la capacidad antioxidante *in vitro* del extracto hidroalcohólico y el efecto del zumo sobre la glicemia y páncreas de ratas diabéticas inducidas con aloxano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y entorno del estudio

El estudio es de tipo experimental puro, con grupo control y pre y posprueba⁽¹²⁾.

Recolección del fruto del sanky

Los frutos maduros de sanky (*Corryocactus brevistylus*) fueron recolectados del distrito de Lucanas (14° 37'19,6''S y

74° 13'55,3'' O), región de Ayacucho en Perú. Los frutos fueron almacenados en cajas de madera y selladas completamente para su posterior envío a Lima. El fruto fue identificado por el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos como *Corryocactus brevistylus* (certificado N°018-USM-MHN-2022).

Preparación del zumo

Para la obtención del zumo se tomaron los frutos maduros de sanky que se encontraban en buen estado, los cuales fueron debidamente limpiados, lavados y pelados, luego se procedió a cortarlos en mitades para extraer la parte comestible, y pasarlos con mayor facilidad por el extractor (marca Oster), donde se obtuvo aproximadamente 20 mL del zumo por fruto; este procedimiento se realizó a tempranas horas del día, cada uno de los días de administración de la muestra.

Obtención del extracto hidroetanólico

Para la obtención de la muestra seca (extracto hidroetanólico), se tomó 1 kg de la parte comestible de la fruta, luego fue picada, para posteriormente ser macerada en etanol al 70%, este preparado fue conservado en un frasco de color ámbar a temperatura ambiente durante siete días, con agitado manual, de forma circular durante 15 minutos cada día. Terminado el periodo de maceración, se filtró con papel filtro (Whatman 110 mm), debido a la persistencia de turbidez el filtrado fue centrifugado a 3500 rpm por cinco minutos. La solución obtenida fue evaporada hasta sequedad en una estufa a 40 °C (MMM-alemán ECCOEL). El extracto seco obtenido se empleó para la determinación de la capacidad antioxidante *in vitro* ⁽¹³⁾. Esta forma de extracto permite obtener sustancias polares, de las cuales varias poseen actividades benéficas como la de antioxidante.

Determinación de la actividad antioxidante *in vitro*

Método DPPH

Según Brand-Williams *et al.* ⁽¹⁴⁾. Se preparó diluciones del extracto hidroetanólico 0,550; 0,826 y 1,651 mg/mL, presentando R²=0,991; y como estándar de antioxidante se utilizó Trolox (ALDRICH) a concentraciones de 1,25; 2,5; 5; 10 µg/mL; presentando un R²=0,9998. Se hizo reaccionar 0,4 mL de las diluciones (extracto y estándar) con 0,80 mL de DPPH (ALDRICH) 2 mg% (50,7 µM), dejando reposar por 30 minutos protegido de la luz. Luego fueron leídas en espectrofotómetro (GENESYS 10s) a 517 nm. Los resultados fueron expresados en concentración inhibitoria media (IC₅₀) y en capacidad antioxidante en equivalente de Trolox (TEAC-DPPH).

Método FRAP

Según Benzie *et al.* ⁽¹⁵⁾. Se preparó diluciones del extracto hidroetanólico a 1,40; 2,18 y 4,20 mg/mL, presentando un R²=0,9981; y como estándar se utilizó Trolox (ALDRICH) a concentraciones

de 25; 50; 75 y 100 µg/mL (R²=0,9993); las lecturas fueron realizadas después de los 10 minutos a una longitud de onda de 593 nm. Se preparó una curva de FeSO₄ 100 a 750 µM, presentando un R²=0,9908. Los resultados fueron expresados en µmol equivalente FeSO₄ por g de extracto hidroetanólico y µmol equivalente Trolox por mg de extracto hidroetanólico.

Condicionamiento y aclimatación de animales

Las ratas se mantuvieron un periodo de aclimatación de siete días, en condiciones controladas de temperatura (22 ± 3 °C) y humedad relativa (entre 40–60%), se distribuyeron en 10 jaulas provistas de rejillas metálicas de 50 cm de largo, 30 cm de ancho y 25 cm de altura, donde se colocaron tres ratas en cada una y fueron expuestas a ciclos de luz y oscuridad de 12 horas, con agua (marca Cielo®) *ad libitum* y alimentación balanceada.

Población de estudio y muestra

La población estuvo conformada por 30 ratas albinas machos de variedad Holtzman *Rattus norvegicus* con un peso de 190 ± 7,4 g, adquirida del bioterio del Instituto Nacional de Salud. Se incluyeron ratas sanas, machos, con tres meses de edad. Fueron excluidos dos ratas con comportamiento agresivo y con signos que hayan sido manipulados previamente.

Inducción a diabetes experimental y descripción del experimento

Para la inducción de la diabetes experimental, se administró aloxano en dos dosis de 80 mg/kg disuelto en buffer citrato 0,3 M pH 4,5; por vía intraperitoneal, con un espacio de 48 horas entre la primera y segunda dosis. Fueron incluidas las ratas cuyos niveles de glucosa sobrepasaron los 200 mg/dL después de un ayuno de 12 horas ⁽¹⁶⁾.

Para la fase experimental los animales fueron distribuidos en cinco grupos (n=6), recibiendo el siguiente tratamiento por ocho días, por vía orogástrica:

Grupo I: Agua

Grupo II: metformina 14 mg/kg p.c

Grupo III: zumo de fruta 1 mL/kg p.c

Grupo IV: zumo de fruta 4 mL/kg p.c

Grupo V: zumo de fruta 16 mL/kg p.c

El nivel de glucosa en sangre fue evaluado en el primer y octavo día, previo ayuno de 12 horas, haciendo una incisión con bisturí en la punta de la cola, previa limpieza y desinfección, desechando la primera gota de sangre, la medición de glucosa se realizó por duplicado, en un equipo de determinación rápida (ACCU-CHEK Instant).

Una vez terminado el proceso experimental los animales fueron eutanizadas con pentobarbital sódico (50 mg/kg vía intraperitoneal) ⁽¹⁷⁾, luego se realizó laparotomía para extraer el páncreas.

Análisis Histológico

El tejido pancreático fue conservado en solución de formol al 10% tamponado (buffer fosfato 0,05 mol/L a pH 7,4) para su posterior estudio histopatológico. Las muestras obtenidas

fueron parafinadas, y se empleó la tinción hematoxilina-eosina a fin de caracterizar las alteraciones microscópicas, empleándose la potencia de 40X, las muestras fueron evaluadas por un profesional médico-patólogo, dicha evaluación de daño se expresó en una escala ordinal: leve (+), moderado (++) y severo (+++).

Análisis estadístico

Los datos fueron ordenados y analizados en el programa SPSS versión 27. Se evaluó la normalidad de las variables, según la prueba de Shapiro Wilk, donde se obtuvo un valor de $p > 0,05$, por lo que se usó estadística paramétrica. Se calculó la media y desviación estándar, como medida de tendencia central y de dispersión. Se empleó la prueba de análisis de varianza (ANOVA), y el estadístico de Levene, para posteriormente realizar las comparaciones mediante la prueba de Tukey.

Aspectos éticos

El presente estudio consideró los aspectos contemplados por la Ley N.º 30407 «Ley de protección y Bienestar Animal», conforme al artículo 19 del Capítulo V «Tenencia, protección y manejo de animales», que garantizan la mayor protección contra el dolor físico, basadas en las buenas prácticas de manejo, bioseguridad y bioética de acuerdo con la especie animal experimentado⁽¹⁸⁾. Además, se cumplieron con dos de los tres principios de la experimentación con los animales, propuesta por Russell y Burch, el cuales son Reducir y Refinar. El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (código N.º 0053-2022).

RESULTADOS

Capacidad antioxidante *in vitro*

La capacidad antioxidante por el método de DPPH muestra que el extracto presenta un IC_{50} de 0,77 mg/mL, mientras que el IC_{50} para el Trolox fue de 5,86 μ g/mL, dando un TEAC-DPPH de 7,61 μ g/mg de extracto (Figura 1).

Por el método de FRAP se observó que el extracto a 2,93 mg/mL y el Trolox a 66,5 μ g/mL expresaron una actividad antioxidante equivalente a 328,7 μ M de Fe^{2+} , siendo el TEAC-FRAP de 22,31 μ g/mg de extracto (Figura 2).

Efecto hipoglicemiante

Previo al periodo de inducción con aloxano las ratas mostraron un nivel de glucosa en ayunas de $64,8 \pm 10,4$ mg/dL (Shapiro Willk $p > 0,05$).

En los grupos II al V muestra una disminución de los niveles de glicemia al día 8 respecto al primer día de tratamiento. Se observó que el último día del tratamiento los grupos que recibieron la metformina y el zumo a diferentes

dosis mostraron un menor nivel de glucosa respecto al grupo I, mostrando menor nivel los grupos IV y V (Tabla 1).

Resultados del estudio histopatológico

A nivel histológico del tejido pancreático de las ratas inducidas a diabetes experimental con aloxano, identificó la presencia de:

Grupo I

Se observó hipocelularidad y atrofia severa a nivel de los islotes de Langerhans (+++), presentó también necrosis moderada multifocal del islote (++) , mientras que a nivel acinar se observó necrosis leve (+) con presencia de congestión vascular (Figura 3).

Grupo II

Se observó hipocelularidad y atrofia severa a nivel de los Islotes de Langerhans (+++), así como necrosis moderada multifocal del islote de Langerhans (++) , también se observó que los acinos pancreáticos presentaron necrosis difusa moderada (++) (Figura 3).

Grupo III

Se observó hipertrofia moderada a nivel del islote (++) y a diferencia de los grupos anteriores, este presentó hiper celularidad leve a nivel de los islotes de Langerhans (+), así como también necrosis moderada multifocal del islote (++) , y a nivel acinar se observó la presencia de necrosis difusa moderada (++) acompañado de congestión vascular (Figura 3).

Grupo IV

Este grupo se caracterizó por la presencia de hipertrofia e hiper celularidad leve a nivel de los islotes de Langerhans (+), a nivel multifocal se observó necrosis leve (+) y a nivel acinar necrosis difusa moderada (++) , se observó también congestión vascular (Figura 3).

Grupo V

En este grupo el corte histológico evidenció hiper celularidad leve (+) e hipertrofia leve en el islote de Langerhans (+), a nivel multifocal se evidenció necrosis leve (+), así como a nivel acinar que se observó necrosis leve (+), acompañado de congestión vascular (Figura 3).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó la capacidad antioxidante del extracto de pulpa de sanky (*Corryocactus brevistylus*), mediante el método de DPPH, donde el extracto presentó un IC_{50} de 0,77 mg/mL, mientras que el IC_{50} para el trolox fue de 5,86 μ g/mL, dando un TEAC-DPPH de 7,61 μ g/mg de extracto. Siguiendo el método de FRAP se observó que el extracto a 2,93 mg/mL, presenta una actividad antioxidante equivalente a 328,7 μ M de Fe^{2+} , siendo el TEAC-FRAP de

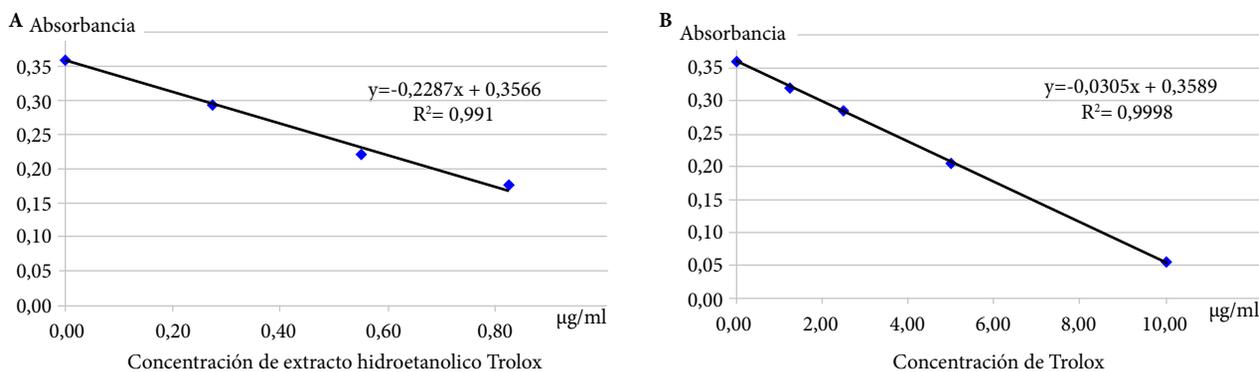


Figura 1. Curvas de reducción el 2,2-difenil-1-picrilhidracilo. (A) Extracto hidroetanólico. (B) Trolox.

22,31 $\mu\text{g/mg}$ de extracto. Se evaluó también el efecto hipoglicemiante del zumo del *Corryocactus brevistylus*, donde se observó que en las dosis de 4 y 16 mL/kg p.c (grupo IV y V, respectivamente) presentaban efecto hipoglucemiante en ratas macho albinas cepa Holtzman con diabetes *mellitus* experimental, respecto al primer día de tratamiento en un período de ocho días consecutivos, observándose que conforme pasa el tiempo el efecto hipoglicemiante del sanky es mayor en ambos grupos, mientras que la dosis de 1 mL/kg p.c del grupo III, no fue suficiente para normalizar los niveles de glicemia. De igual manera se observó hipertrofia y necrosis leve en los islotes de Langerhans en las ratas del grupo IV y V comparado con el grupo control que no recibió tratamiento de sanky y se pudo encontrar hipocelularidad y atrofia severa a nivel de los Islotes de Langerhans.

Este efecto protector encontrado en los grupos experimentales con sanky podría deberse a su gran capacidad antioxidante *in vitro* encontrado en el extracto seco, donde se pudo observar mediante el método DPPH que presentó un IC_{50} de 0,77 mg/mL, el cual es equivalente a TEAC-DPPH de 7,61 $\mu\text{g/mg}$ de extracto, este resultado podría estar relacionado a la presencia de metabolitos presentes en la fruta, tal y como lo detalla Obregón *et al.* donde encontraron que el sanky presentaba 0,57 de vitamina C mg/g de fruta, además de la presencia de polifenoles, estos compuestos han

sido estudiados por su capacidad de neutralizar los radicales libres⁽⁸⁾. Del mismo modo, Matos *et al.* mediante el mismo método (DPPH) encontraron que a mayor contenido de fenoles es mayor la capacidad antioxidante, observando que la actividad antioxidante es dependiente de la concentración de compuestos fenólicos en el extracto⁽¹⁹⁾.

Nolazco y Guevara encontraron que la pulpa de sanky presenta una equivalencia de Trolox de 474,8 $\mu\text{g/g}$ de muestra, presentando buena capacidad antioxidante, debido al contenido de vitamina C encontrado 57,1 mg/100 g de muestra, los autores indican que el sanky presenta mayores contenidos de ácido ascórbico respecto a otras frutas cítricas de mayor consumo⁽²⁰⁾.

En nuestro estudio se evaluó el efecto que produce el zumo de sanky en la glicemia de ratas inducidas con aloxano y el efecto que causa en la morfología del páncreas, donde encontramos que los niveles de glicemia obtenidos después de haber administrado aloxano por vía intraperitoneal 80 mg/kg p.c, fueron acordes a la metodología propuesta, logrando una glucosa mayor a 200 mg/dL, también se observó que el grupo I (control), mantuvo valores altos desde el inicio de la inducción hasta finalizar el tratamiento, estos valores encontrados guardan relación con los efectos del aloxano, ya que es considerado uno de los agentes diabéticos ampliamente utilizado para producir diabetes experimental

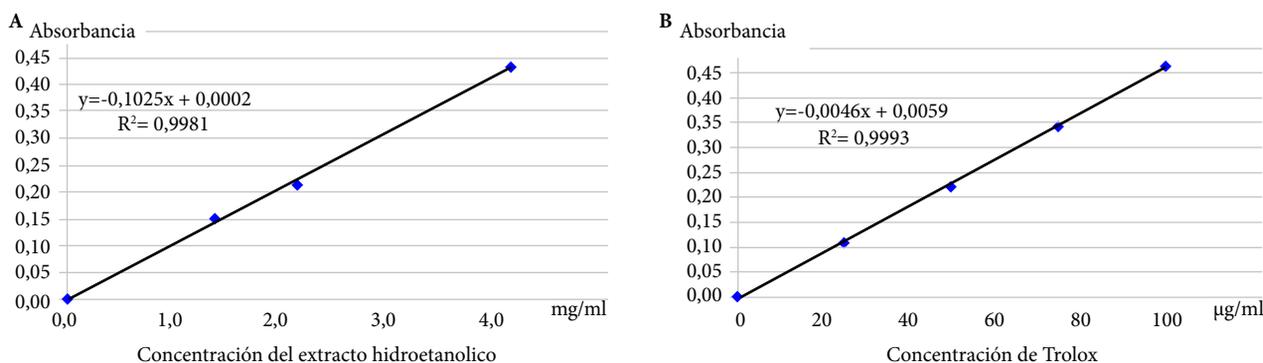
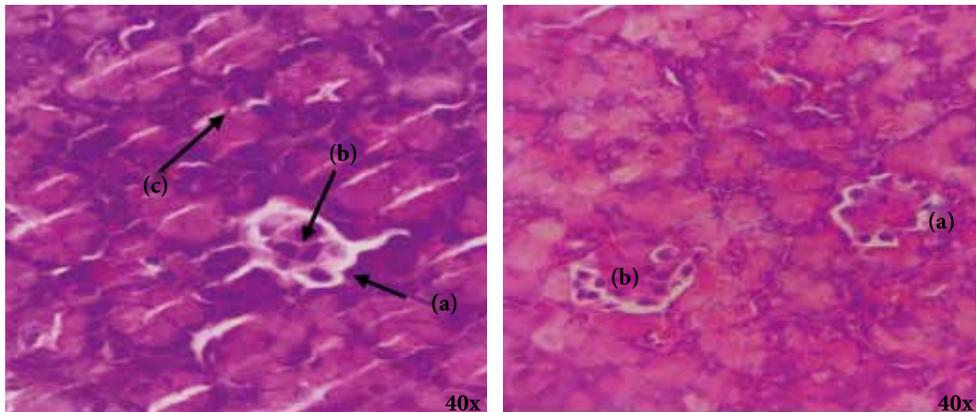
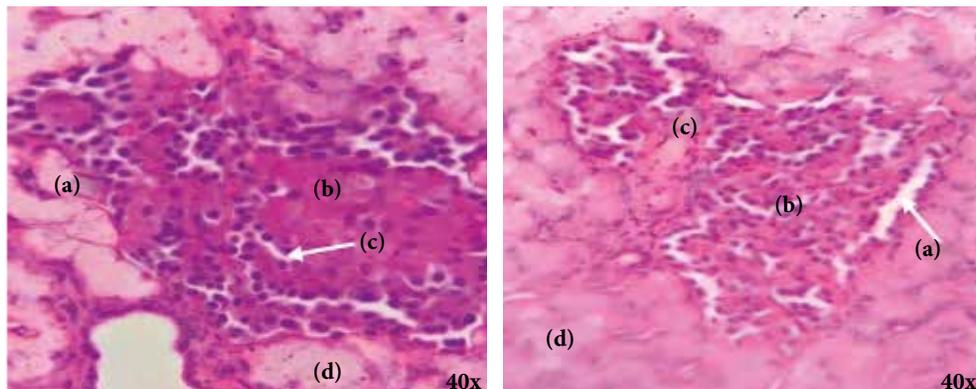


Figura 2. Curva de reducción del FRAP. (A) Extracto hidroetanólico. (B) Trolox.



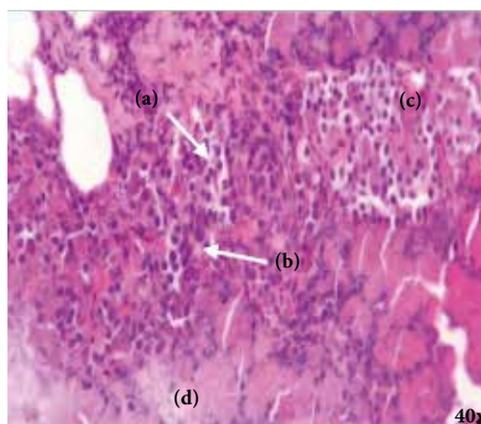
Microfotografía del grupo I. Tratamiento con aloxano (tejido pancreático). Hipocelularidad y atrofia severa (a), necrosis moderada del islote (b), Necrosis leve a nivel acinar (c). Tinción hematoxilina-eosina.

Microfotografía del grupo II. Tratamiento con Metformina 14 mg/kg + aloxano (tejido pancreático). El Islote de Langerhans presenta hipocelularidad y atrofia severa (a), necrosis moderada multifocal del islote (b). Tinción hematoxilina-eosina.



Microfotografía del grupo III. Tratamiento con zumo de sanky 1 mL/kg + aloxano (tejido pancreático). Hipertrofia moderada del Islote (a), necrosis multifocal moderada del islote (b), hiper celularidad leve a nivel del Islote (c). Necrosis acinar moderada (d). Tinción hematoxilina-eosina.

Microfotografía del grupo IV. Tratamiento con zumo de sanky 4 mL/kg + aloxano (tejido pancreático). Hipertrofia leve a nivel del Islote (a). Hiper celularidad leve (b). Necrosis leve multifocal del islote (c). Necrosis moderada a nivel acinar con congestión vascular (d). Tinción hematoxilina-eosina.



Microfotografía del grupo V. Tratamiento con zumo de sanky 16 mL/kg + aloxano (tejido pancreático). Hipertrofia leve a nivel del Islote (a). Hiper celularidad leve del Islote (b). Necrosis leve multifocal del islote (c). Necrosis difusa leve a nivel acinar con congestión vascular (d). Tinción hematoxilina-eosina.

Figura 3. Microfotografías del tejido pancreáticos en los grupos de tratamientos.

Tabla 1. Niveles de glucosa según grupo de tratamiento en ratas inducidas a cuadro diabético por aloxano.

Grupos	Tratamiento	Nivel de glucosa (mg/dL)	
		Día 1*	Día 8**
		Media ± DE	Media ± DE
Grupo I	Agua 2 mL	496 ± 92,1	452 ± 67,8
Grupo II	Metformina 14 mg/kg	487 ± 81,0	139 ± 28,3 ^{(a)(c)}
Grupo III	Zumo sanky 1 mL/kg	431 ± 118	286 ± 39,7 ^{(a)(d)}
Grupo IV	Zumo sanky 4 mL/kg	327 ± 75,2	114 ± 13,0 ^{(a)(b)(c)}
Grupo V	Zumo sanky 16 mL/kg	393 ± 126	104 ± 5,73 ^{(a)(b)(c)}

DE: desviación estándar.

*Prueba de ANOVA= $p>0,05$, **prueba de ANOVA= $p<0,05$.

Prueba de Tukey y ANOVA:

(*) $p<0,01$; comparado con el grupo I

(^b) $p<0,01$; comparado con el grupo III

(^c) $p<0,01$; comparado con el día 1

(^d) $p<0,05$; comparado con el día 1

en animales, debido a su mecanismo de acción sobre las células β del páncreas, aumentando los niveles de glucosa en plasma como consecuencia a su administración ⁽²¹⁾.

Los resultados observados en el grupo I (control) guardan relación a lo descrito por Vilches *et al.*, donde al administrar aloxano a una dosis única de 100 mg/ kg se logró inducir a hiperglicemia con valores por encima de 200 mg/dL, manteniendo estos valores los siete días que duró el tratamiento ⁽²²⁾, mientras que Sosa *et al.* realizaron esta inducción a una dosis de 150 mg/kg de aloxano para lograr diabetes experimental con glucosa mayor a 250 mg/dL, encontrando diferencias significativas a los 30 min de la ingesta del grupo control y los grupos con tratamientos, pero la variación de la glucosa fue disminuyendo a medida que fue transcurriendo el tiempo, de manera que a los 120 min posprandiales ya no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de variación entre las dosis, lo que denota que los animales experimentales habían regresado a su estado basal ⁽²³⁾.

En un estudio realizado con ratas diabéticas inducidas con aloxano y tratadas con insulina se pudo observar atrofia severa a nivel de los islotes pancreáticos, adicionalmente, en este mismo grupo se observó un aumento significativo en el número de células pancreáticas (hipercelularidad) ⁽²⁴⁾, lo cual difiere de nuestra investigación, donde se observó una disminución de las células pancreáticas (hipocelularidad) en el grupo control y el grupo con tratamiento de metformina. En nuestro estudio a nivel histológico se observó en el grupo I la presencia de atrofia severa a nivel de los Islotes de Langerhans en el grupo I. El daño descrito en el grupo I también fue observado en el grupo de ratas que recibió metformina, fármaco utilizado como hipoglicemiante, también presentó atrofia severa a nivel de los Islotes.

Las ratas tratadas con zumo de sanky a dosis altas de 4 mL/kg y 16 mL/kg mostraron una mayor protección de las células pancreáticas, y se observó hipertrofia leve a nivel de los Islotes, demostrando que este producto además de dis-

minuir los niveles de glucosa en sangre brindaría una mejor protección a las células del páncreas.

El efecto que presentó el zumo del sanky sobre las células pancreáticas podría deberse al efecto antioxidante que éste presenta, así como el contenido de metabolitos que le dan un valor apreciable desde el punto de vista nutricional y como posible alimento funcional, para atenuar los efectos deletéreos de la generación de radicales libres, mediante su capacidad antioxidante reportada por Balvin en el 2021 ⁽²⁵⁾.

El grupo que recibió, además de aloxano, el sanky en dosis mínima de 1 mL/kg, mostró signos de necrosis moderada, lo que indicaría una mínima protección a diferencia de las ratas que recibieron la dosis más alta, que se observó una leve atrofia en las células pancreáticas.

Debido a que el presente estudio fue realizado en animales de experimentación, los resultados no podrían extrapolarse al ser humano, pese a encontrar beneficios en dicha fruta, ya que aún es base de futuras investigaciones. También es importante identificar los compuestos bioactivos presentes en el sanky, así como se pudo conocer el efecto antioxidante que presenta, es necesario determinar el metabolito responsable de los efectos beneficiosos. Cabe mencionar que los antioxidantes se encuentran presentes en muchos alimentos, y de acuerdo con la literatura, los antioxidantes pueden neutralizar el exceso de radicales libres durante la actividad oxidativa, propia del organismo, actuando como primera línea de defensa de los seres vivos, sin embargo, un desbalance entre antioxidantes endógenos y radicales libres (estrés oxidativo) se asocia con diferentes enfermedades ⁽²⁶⁾.

Por todo lo mencionado con anterioridad podemos destacar al sanky como una fruta con altas propiedades benéficas para el organismo, siendo base para la elaboración de productos derivados que beneficiarían a la población en general, así como derivados nutraceuticos, cremas o suplementos que conserven sus propiedades antioxidantes, y que sea de fácil acceso para la población.

Podemos concluir, de todo lo observado en el presente estudio de investigación, que el sanky presenta un efecto antioxidante *in vitro*, efecto hipoglicemiante y protector del tejido pancreático en dosis de 4 y 16 mL/kg a nivel pancreático en ratas inducidas a diabetes con aloxano.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berger Z, Mancilla C. Enfermedades del Páncreas una visión Iberoamericana. En: Carreño L, Berger Z. Bases-Morfología y función [Internet]. Chile: Editorial Iku; 2019 [citado el 01 de noviembre de 2022]. pág. 14-24. Disponible en: http://sociedadgastro.cl/gastroweb/documentos/2019/libro_pancreas.pdf.
- Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC). Cáncer de Páncreas, guía para pacientes y familiares, 2014 [Internet]. Madrid: Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC). 2014 [citado el 01 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.gepac.es/docs/GUIA_P%C3%81NCREAS_GEPAC.pdf.
- Carrillo-Larco R, Bernabé-Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. Rev Perú Med Exp. Salud Pública. 2019;36(1):26-36. doi: [10.17843/rpmpesp.2019.361.4027](https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2019.361.4027).
- Mendoza-Romo M, Padrón-Salas A, Cossio-Torres P, Soria-Orozco M. Prevalencia mundial de la diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. Rev Panam Salud Pública. 2017;41:p.1-6. doi: [10.26663/RPSP.2017.103](https://doi.org/10.26663/RPSP.2017.103).
- Asenjo-Alarcón J. Relación entre estilo de vida y control metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 de Chota, Perú. Rev Med Hered. 2020;31(2):101-107. doi: [10.20453/rmh.v31i2.3771](https://doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3771).
- Coral-Caycho E, Calixto-Cotos M, Soberón-Lozano M. Actividad inhibitoria in vitro de los extractos acuosos de los frutos de *Hylocereus megalanthus* y *Passiflora tripartita* var. *mollissima* sobre las enzimas α -amilasa y α -glucosidasa. Rev. Soc. Quím. Perú. 2020;86(2):93-104. doi: [10.37761/rsqp.v86i2.279](https://doi.org/10.37761/rsqp.v86i2.279).
- Rojas T, Fuentes M, Contreras E, Gómez S, Muñoz A. Extracción asistida por ultrasonido de compuestos fenólicos de la cáscara de sanky (*Corryocactus brevistylus*). Rev Soc Quím Perú. 2019;85(2):258-267.
- Obregón-La Rosa A, Elías-Peñaflor C, Contreras-López E, Arias-Arroyo G, Bracamonte-Romero M. Características fisicoquímicas, nutricionales y morfológicas de frutas nativas. Rev investig Altoandín. 2021;23(1):17-25. doi: [10.18271/ria.2021.202](https://doi.org/10.18271/ria.2021.202).
- Lizbeth López Arisaca. Actividad del zumo de Sanky (*Corryocactus brevistylus*) sobre marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular en ratas con hiperlipidemia inducida experimentalmente [Tesis para optar el grado de maestro]; Lima: Universidad Nacional Agraria La Molina; 2022. Disponible en: <https://repositorio.lamolina.edu.pe/handle/20.500.12996/5188>.
- Carolina Lipe Camero. Efecto hepatoprotector del zumo del fruto de *Corryocactus brevistylus* (Sanky) en ratones con daño hepático inducido por etanol [Tesis Para optar el Título Profesional de Licenciada en Nutrición]; Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/5220>.
- Meléndez-Sosa M, García-Barrales A, Ventura-García N. Perspectivas e impacto en la salud del consumo de los alimentos Funcionales y Nutracéuticos en México. Revista RD. 2020;6(1):114-136.
- Hernández-Sampieri R, Mendoza-Torres C. Metodología de la Investigación: Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta México [Internet]. Interamericana editores, S.A.; 2018 [citado el 07 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.uasb.edu.bo:8080/handle/54000/1292>.
- Pacheco da Silva R, Lopes de Araújo C, Vivi-Oliveira V, Ferreira do Nascimento V. Construction of protocol for the elaboration of Extract of *Cucumis anguria* L. Res Soc Dev. 2021;10(10):1-8. doi: [10.33448/rsd-v10i10.19019](https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.19019).
- Brand-Williams W, Cuvelier M, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. Food Sci. 1995;28(1):25-30. doi: [10.1016/S0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5).
- Benzie I, Strain J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. Anal. Biochem. 1996; 239:70-76. doi: [10.1006/abio.1996.0292](https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292).
- Carranza-Jordan M, Castañeda-Guzmán I, Castillo-Zegarra L, Castro-Avalos F, Cerna-Hilario MJ, Chavarry-Rodríguez L, et al. Efecto del *Allium sativum* sobre la eficacia de metformina en *Rattus norvegicus* con Diabetes Mellitus. Rev Med Trujillo. 2019;14(4):199-208. doi: [10.17268/rmt.2019.v14i04.07](https://doi.org/10.17268/rmt.2019.v14i04.07).
- American Veterinary Medical Association. AVMA Guidelines on Euthanasia 2007 [internet]. Formerly Report of the AVMA Panel on Euthanasia. Bethesda: NIH; 2007 [citado el 10 de diciembre de 2022]. Disponible: <https://olaw.nih.gov/sites/default/files/Euthanasia2007.pdf>.
- Ley de Protección y Bienestar Animal. Ley N° 30407 [Internet]. El Peruano. 8 de enero del 2016 [citado 10 de diciembre de 2022]. Disponible: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-de-proteccion-y-bienestar-animal-ley-n-30407-1331474-1/>.
- Matos-Chamorro A, Paredes-Guzmán J, Gonzáles-Rengifo L. Determinación de la Capacidad Antioxidante de los Compuestos Fenólicos del Sancayo (*Corryocactus brevistylus*). Rev. investig. cienc. tecnol. aliment. 2010;1(1):66-71.
- Diana-Nolazco C, Américo-Guevara P. Estudio de las principales características fisicoquímicas y comportamiento del Sanky (*Corryocactus brevistylus* subsp. *puquiensis* (Rauh & Backeberg) Ostolaza) en almacenamiento. Anales Científicos UNALM. 2009;70(4):p.1-11. doi: [10.21704/ac.v70i4.535](https://doi.org/10.21704/ac.v70i4.535).
- Campuzano-Bublitz M, Rolón L, Vera L, Kennedy M. Efecto del consumo de pulpa de Carica papaya sobre la glicemia y peso de ratones normo e hiperglicémicos por aloxano. Arch Latinoam Nutr. 2018;68(2):132-140.
- Vílchez H, Pineda M, Villanueva L, Pulido V. Actividad hipoglucemiante de los extractos de *Smilax sonchifolius* "yacón" y *Vitis vinifera* "uva" en ratas con diabetes inducida por aloxano. Arnaldoa. 2018;25(2):539-564. doi: [10.22497/arnaldoa.252.5213](https://doi.org/10.22497/arnaldoa.252.5213).
- Sosa-Crespo I, Chel-Guerrero L, Acevedo-Fernández J, Negrete-León E, Betancur-Ancona D. Evaluación del efecto hipoglucemiante de una fracción peptídica de las semillas de chía (*Salvia hispanica* L.) en ratas macho Wistar inducidas con aloxano. Nutr Hosp. 2021;38(6):1257-1262. doi: [10.20960/nh.03622](https://doi.org/10.20960/nh.03622).
- Chimal-Muñoz M, Hernández-Lagunes A, López-Muñoz JJ, Moreno-Cortés M. Cambios histológicos en la rata Wistar hiperglicémica tratada con insulina a dosis no normoglicemiantes. Acta Med Cent. 2019;13(2):148-196.
- Balvin Canchanya D. Análisis químico proximal y determinación de la actividad antioxidante en el fruto *Corryocactus brevistylus* (Sanky) del anexo Pucurí [Tesis para optar el título de químico farmacéutico]. Ica: Universidad Nacional "San Luis Gonzaga" Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2021. Disponible en: <https://repositorio.unica.edu.pe/handle/20.500.13028/3372?show=full>.
- Marta Coronado H, Vega y León S, Rey Gutiérrez T, Marcela Vázquez F, Claudia Radilla V. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. Rev Chil Nutr. 2015;42(2):206-212. doi: [10.4067/S0717-75182015000200014](https://doi.org/10.4067/S0717-75182015000200014).

Roles según CRediT. LDA: Conceptualización, Metodología, Validación, Investigación, Recursos, Redacción - Borrador Original, Visualización, Administración de proyectos. OGH: Metodología, Software, Validación, Análisis formal, Investigación, Recursos, Visualización, Supervisión, Administración de proyectos.

Financiamiento. Autofinanciado.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

ARTÍCULO ORIGINAL

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA *in vitro* DE *Plantago major* L. Y *Piper aduncum* L. SOBRE LA FOSFOLIPASA A2 DEL VENENO DE LA SERPIENTE *Lachesis muta muta*

Mirtha Yarleque-Chocas^{1,a}, Flor Dorregaray-Llerena^{2,b},
Armando Yarleque-Chocas^{3,c}, Celso Gonzales-Chavesta^{4,d}

¹ Laboratorio de Investigación de Bioquímica y Principios Activos Naturales, Facultad de Medicina Hipólito Unanue, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.

² Laboratorio de Recursos Fitogenéticos, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Agraria del Ecuador, Milagro, Ecuador.

³ Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

⁴ Departamento de Estadística e Informática, Universidad Nacional Agraria la Molina, Lima, Perú.

^a Bióloga, doctora en Ciencias Biológicas; ^b bióloga, maestra en Ciencias en Genética; ^c biólogo, doctor en Ciencias Biológicas;

^d Ingeniero Estadístico, magister en Economía Agrícola.

Los resultados preliminares del presente estudio fueron presentados al VI Congreso Latinoamericano de Plantas Medicinales en la modalidad de póster: Efecto de los extractos alcohólicos de plantas medicinales sobre la Fosfolipasa A2 del veneno de la serpiente peruana *Lachesis muta* «shushupe» (doi: [10.13140/RG.2.2.19737.16480](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.19737.16480)).

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la actividad inhibitoria *in vitro* de los extractos de *Plantago major* «llantén» y *Piper aduncum* «matico» sobre Fosfolipasa A2 (PLA2) del veneno de la serpiente *Lachesis muta muta*. **Materiales y métodos.** Esta investigación fue de tipo explicativa con diseño experimental. Se recolectaron hojas de *P. major* y *P. aduncum* en la provincia de Huarochirí en Lima, Perú. Se prepararon extractos alcohólicos diluidos en agua destilada y se realizaron los ensayos fitoquímicos, la cuantificación de fenoles y flavonoides, la cromatografía de capa fina (CCF) en celulosa y la actividad enzimática con PLA2. Se analizó la capacidad de inhibir la PLA2 con los extractos en estudio y sus fracciones. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Kruskal Wallis y comparaciones múltiples de Bonferroni. **Resultados.** Tanto en *P. major* como en *P. aduncum* se identificó cualitativamente la presencia de fenoles, flavonoides y taninos; además, *P. aduncum* presentó saponinas. La inhibición de la actividad de la PLA2 del veneno por el extracto total de *P. major* fue del 45,3%, y sus fracciones mostraron valores de inhibición: LLF-1 con 31,1%, LLF-2 con 66,3% y LLF-3 con 65,5%. En *P. aduncum*, los valores de inhibición para el extracto total fueron de 86,9%, y sus fracciones presentaron inhibiciones: MF-1 con 34,3%, MF-2 con 67,1% y MF-3 con 54,9%. El análisis estadístico demostró diferencias significativas en la inhibición de la PLA2 ($p=0,009$) por los extractos. **Conclusión.** Los ensayos realizados demostraron una asociación entre el efecto antiinflamatorio de los extractos y la inhibición de la PLA2.

Palabras clave: Extractos de Plantas; *Plantago*; *Piper*; Veneno; Fosfolipasa A2; Antiinflamatorio (Fuente: DeCS BIREME).

Citar como: Yarleque-Chocas M, Dorregaray-Llerena F, Yarleque-Chocas A, Gonzales-Chavesta C. Actividad antiinflamatoria *in vitro* de *Plantago major* L. y *Piper aduncum* L. sobre la fosfolipasa A2 del veneno de la serpiente *Lachesis muta muta*. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):325-32. doi: [10.17843/rpmesp.2023.403.12191](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.12191).

Correspondencia: Mirtha Marieta Yarleque Chocas;
myarleque@unfv.edu.pe

Recibido: 05/10/2022

Aprobado: 01/09/2023

En línea: 26/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

In vitro ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF *Plantago major* L. AND *Piper aduncum* L. ON PHOSPHOLIPASE A2 FROM THE VENOM OF SNAKE *Lachesis muta muta*

ABSTRACT

Objective. To evaluate the *in vitro* inhibitory activity of *Plantago major* “llantén” and *Piper aduncum* “matico” extracts on phospholipase A2 (PLA2) from the venom of the snake *Lachesis muta muta*. **Materials and methods.** We carried out an explanatory study with experimental design. Leaves of *P. major* and *P. aduncum* were collected in the province of Huarochirí in Lima, Peru. Then, we prepared alcoholic extracts diluted in distilled water and conducted phytochemical assays, quantification of phenols and flavonoids, thin layer chromatography (TLC) on cellulose and enzymatic activity with PLA2. The ability to inhibit PLA2 with the extracts under study and their fractions was analyzed. The Kruskal Wallis test and Bonferroni multiple comparisons were used during statistical analysis. **Results.** Phenols, flavonoids and tannins were qualitatively identified in both *P. major* and *P. aduncum*; in addition, *P. aduncum* presented saponins. The inhibition of PLA2 activity of the venom by the total extract of *P. major* was 45.3%, and its fractions showed the following inhibition values: 31.1% for LLF-1, 66.3% for LLF-2 and 65.5% for LLF-3. The inhibition values for the total extract of *P. aduncum* were 86.9%, and its fractions showed the following inhibition rates: 34.3% for MF-1, 67.1% for MF-2 and 54.9% for MF-3. Statistical analysis showed significant differences in the inhibition of PLA2 ($p=0.009$) by the extracts. **Conclusion.** The tests demonstrated an association between the anti-inflammatory effect of the extracts and PLA2 inhibition.

Keywords: Plant extracts; *Plantago*; *Piper*; Venom; Phospholipase A2; Anti-inflammatory (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El Perú es un país que cuenta con una gran riqueza en recursos fitogenéticos, teniendo solo en plantas vasculares un total de 19 147 especies. Esta diversidad permite que las plantas puedan relacionarse con los conocimientos tradicionales de las comunidades humanas del país, las que participan activamente en su conservación y uso sostenible ⁽¹⁾. Las especies vegetales brindan diversos servicios ecosistémicos, y muchas de ellas aún no han sido estudiadas completamente, aunque su uso empírico es muy difundido, especialmente por sus propiedades medicinales.

En este contexto, *Piper aduncum* L., comúnmente conocida como «matico», es una especie nativa del Perú y está distribuida en varios departamentos, incluyendo Amazonas, Ayacucho, Cajamarca, Cuzco, Huánuco, Junín, Lambayeque, Lima, Loreto, entre otros ⁽²⁾. Por otro lado, *Plantago major* L., una especie introducida de Eurasia, se encuentra en zonas tropicales y subtropicales en todo el mundo, incluyendo Perú, donde se distribuye en todas las regiones geográficas y a altitudes entre 1500 y 2000 m ⁽³⁾.

Es interesante conocer los usos etnomedicinales de *P. aduncum* y *P. major* en el Perú, donde las hojas frescas o secas se utilizan en forma de infusión para tratar una variedad de problemas de salud, como resfriados, hongos, tos, heridas, bronquitis, fiebre, problemas renales, pulmonares, gástricos y respiratorios, así como para lavar heridas inflamadas ⁽⁴⁾.

En relación con las investigaciones sobre flavonoides y su actividad antiinflamatoria, se destaca la importancia de estudiar este efecto debido a que ciertos flavonoides, como la quercetina, contenidos en algunas plantas, pueden poseer propiedades antiinflamatorias. Bloquear la inflamación implica la capacidad de actuar sobre la actividad de enzimas involucradas en la síntesis de tromboxanos y leucotrienos, como la Fosfolipasa A2 (PLA2) y las ciclooxigenasas (COX1 y COX2), así como tener un efecto inhibitorio sobre la producción de óxido nítrico (NO), un mediador celular implicado en procesos fisiológicos y patológicos relacionados con la inflamación ⁽⁵⁾.

El veneno de la serpiente *Lachesis muta muta*, que habita en la selva peruana y es conocida como «shushupe», contiene una elevada actividad de PLA2. Por esta razón, la búsqueda de inhibidores sobre esta enzima se plantea como una alternativa para comprender el mecanismo del proceso antiinflamatorio ⁽⁶⁾.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar la actividad inhibitoria *in vitro* de los extractos de *P. major* «llantén» y *P. aduncum* «matico» sobre PLA2 del veneno de la serpiente *Lachesis muta muta*, ya que esta enzima juega un papel importante en el proceso inflamatorio. Es importante destacar que este estudio representa el primer aporte a nivel nacional en el conocimiento de la acción de los compuestos contenidos en estas plantas en la inhibición de PLA2, es decir, en su capacidad antiinflamatoria.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. *P. major* «llantén» y *P. aduncum* «matico» han sido utilizadas en la medicina tradicional por sus efectos antiinflamatorios y nuestra inquietud fue investigar esos efectos con relación a la enzima PLA2 que es la que inicia el proceso inflamatorio.

Principales hallazgos. Los extractos provenientes de las dos plantas inhiben a la PLA2 del veneno de serpiente, siendo el de *P. aduncum* más eficiente. Las fracciones mostraron inhibición en diferentes grados.

Implicancias. Los extractos de *P. major* y *P. aduncum* y sus fracciones muestran efecto inhibitorio *in vitro* sobre la PLA2 del veneno de serpiente, lo que se relaciona con el efecto antiinflamatorio.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación realizada fue de tipo explicativa y de diseño experimental. Se realizó en el Laboratorio de Investigación de Bioquímica y Principios Activos Naturales de la Facultad de Medicina «Hipólito Unanue» de la Universidad Nacional Federico Villarreal desde julio del 2021 a julio del 2022.

Muestras vegetales

Las hojas de *Piper aduncum* L. y *Plantago major* L. utilizadas en la investigación fueron recolectadas entre agosto a octubre del 2019 en la provincia de Huarochirí en Lima, Perú. La localidad se encuentra a una altitud de 3044 m s. n. m. (11°50'41"S 76°23'02"O), con una temperatura que oscila entre 15 °C y 21 °C.

La identificación taxonómica de las especies se realizó en el Herbario de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional Federico Villarreal, donde las muestras se encuentran depositadas con códigos de ingreso N.º 7400 para *Piper aduncum* L. y N.º 7399 para *Plantago major* L.

Veneno de serpiente

El veneno liofilizado de la serpiente peruana *L. muta muta* usado en la investigación fue proporcionado por el Laboratorio de Biología Molecular, que tiene a cargo el «Serpentario Oswaldo Meneses» del Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en Lima, Perú. Los ejemplares de *L. muta muta* del serpentario proceden de la zona del Alto Marañón, en el departamento de Amazonas, y se mantienen en cautiverio, cumpliendo con las normas establecidas por el Servicio Nacional de Forestal y Fauna (SERFOR) del Ministerio de Agricultura y Riego.

Extractos alcohólicos

Las muestras fueron hojas secas de cada especie. Se tomaron 200 g de cada muestra y se pulverizaron para aumentar su superficie de contacto con el solvente. Luego, estas muestras pulverizadas se colocaron en frascos de color ámbar para su maceración con etanol de 96° durante siete días. Después del periodo de maceración, se procedió a filtrar los extractos para eliminar las partículas sólidas y obtener un líquido clarificado. Posteriormente, se evaporó el solvente etanol en un equipo conocido como rotavapor hasta que los extractos quedaron completamente secos.

Ensayos fitoquímicos cualitativos

Los ensayos fitoquímicos cualitativos realizados en la investigación para determinar la presencia de diferentes compuestos en los extractos de *Plantago major* y *Piper aduncum* fueron los siguientes:

Determinación de fenoles totales: se utilizó el reactivo de cloruro férrico para formar un complejo coloreado de color azul oscuro en presencia de compuestos fenólicos. Se agregó 1 mL de solución de la muestra en etanol al 70% y 2 gotas de cloruro férrico al 1% en un tubo de ensayo, y se observó el cambio de color ⁽⁷⁾.

Evaluación de flavonoides: se empleó la reacción de oxidación del magnesio metálico con el ácido clorhídrico concentrado para formar cloruro de magnesio que reacciona con los flavonoides y genera complejos coloreados. Se colocó 1 mL de solución etanólica de la muestra en un tubo de ensayo, se agregaron 10 gotas de HCl concentrado y virutas de magnesio metálico. Después de reposar por 5 minutos, se observó el color de la reacción ⁽⁷⁾.

Identificación de saponinas: las saponinas tienen la capacidad de romper la tensión superficial del agua y formar espuma. Se tomó 1 g de extracto seco al que se le añadió 10 mL de agua destilada, se calentó a 100 °C por 5 minutos y se agitó vigorosamente. La formación de espuma persistente a partir de 5 minutos fue calificada con cruces, indicando la presencia de saponinas ⁽⁷⁾.

Reconocimiento de taninos: los taninos tienen la capacidad de precipitar proteínas. Se colocó 1 mL de gelatina al 1% en solución salina en un tubo de ensayo y se agregaron 200 uL de la muestra disuelta en agua destilada. La presencia de precipitación de la proteína fue calificada como positiva, indicando la presencia de taninos ⁽⁷⁾.

Cuantificación de fenoles

Para la reacción colorimétrica de óxido-reducción se utilizó el reactivo de Folin-Ciocalteu ⁽⁸⁾. A 0,1 mL de cada muestra se agregó 1 mL de Folin-Ciocalteu al 10%, se dejó reposar por cinco minutos y se agregó 1 mL de carbonato de sodio al 7,5%. Posteriormente se colocaron los tubos por 15 minutos a baño maría (45°C), luego se leyeron a 765 nm en un espectrofotómetro Thermo Scientific Genesys 10. Los resultados

fueron comparados con una curva de ácido gálico (Sigma Chemical), y expresados en mg/g de muestra. Se realizaron tres repeticiones con cada una de las muestras.

Cuantificación de flavonoides

Los flavonoides totales fueron analizados por un método espectrofotométrico ⁽⁹⁾. A 250 µL de cada muestra se le mezcló con 1000 µL de agua desionizadas, después se añadió 75 µL de NaNO₂ al 20%, se dejó reaccionar cinco minutos para luego agregar 75 µL de AlCl₃ al 10% y 500 µL de NaOH 1 M. La mezcla fue centrifugada a 3500 r.p.m. durante cinco minutos. Los flavonoides totales fueron expresados en mg catequina/g de muestra. Las absorbancias fueron medidas a 510 nm. Se realizaron tres repeticiones con cada una de las muestras vegetales.

Actividad de PLA2

Se determinó midiéndose el tiempo de coagulación de una emulsión de yema de huevo al 45% con buffer Tris HCl 10 mM, cloruro de calcio 10 mM pH 7,4, luego de su incubación con 0,125 mg/mL del veneno de *L. muta muta* por 10 minutos a 37 °C ⁽⁶⁾.

Inhibición de PLA2 por los extractos

Preparación de las muestras: Se tomaron 1 mL del veneno de concentración 0,250 mg/mL y se mezcló con 1 mL de cada uno de los extractos vegetales por separado. Estas mezclas se preincubaron durante 10 minutos a una temperatura de 37 °C.

Preparación del sustrato: Se preparó una emulsión de huevo al 45% en buffer Tris HCl 10 M pH 7,4 con cloruro de calcio 10 mM, 1,5 mL de la emulsión se utilizó como sustrato.

Incubación con el sustrato: A 200 uL de la mezcla de veneno más extracto se le agregó al sustrato. Luego, esta mezcla se llevó a calentamiento a una temperatura de 100 °C.

Medición del tiempo de coagulación: Se midió el tiempo de coagulación de la yema de huevo en minutos después de la incubación con la mezcla de veneno más extracto.

Cálculo de la actividad específica: La actividad específica de la PLA2 se expresó como la variación del tiempo de coagulación de la yema por minuto dividido por el contenido de proteína del veneno en miligramos (U/mg).

Cromatografía de capa fina en celulosa

Soluciones acuosas de 0,5 g/mL de los extractos *P. major* L. y *P. aduncum* L. fueron sembrados en las placas cromatográficas de celulosa, se empleó como fase móvil etanol: agua, 1:2 y 1:3, respectivamente.

Análisis estadístico

Se utilizó el software R v.4.2.1 para analizar la existencia de diferencias significativas en la actividad inhibitoria sobre PLA2 entre los extractos totales y sus fracciones para las dos especies estudiadas, *P. major* (LLF-1, LLF-2 y LLF-3) y *P. aduncum* (MF-1, MF-2 y MF-3) respectivamente, mediante

la prueba de Kruskal-Wallis, la cual es equivalente a un diseño completo al azar. De manera similar, para determinar cuál muestra presentaba una mayor actividad inhibitoria sobre PLA2, se llevaron a cabo comparaciones por pares usando los valores de actividad de PLA2 del veneno y de cada una de las muestras vegetales, y se aplicó la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. Esta elección se basó en que no se cumplían los supuestos del análisis de varianza (normalidad en los errores y homogeneidad de varianzas) en ambos casos.

Para validar los resultados, se usó el software SPSS versión 28 y se generaron gráficos de comparaciones múltiples para brindar una explicación más detallada de las comparaciones entre las parejas de muestras.

Aspectos éticos

El proyecto fue evaluado por el Comité de Ética de la Unidad de Investigación, Innovación y Emprendimiento de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática de la Universidad Nacional Federico Villarreal (código N.º 002-2022).

RESULTADOS

Detección de componentes bioactivos en los extractos totales

En la Tabla 1 se muestra el contenido de fenoles y flavonoides registrados en los extractos totales de *P. major* y *P. aduncum*. El contenido total de fenoles y flavonoides presentes en *P. major* fue menor en aproximadamente el 50% con respecto a *P. aduncum*.

En cuanto al análisis cualitativo, se registró para los extractos de *P. major* y *P. aduncum* reacción positiva para fenoles, flavonoides y taninos; adicionalmente las saponinas se encontraron en el de *P. aduncum* (Tabla 2).

Análisis de las fracciones de los extractos de *P. major* y *P. aduncum*

Las fracciones, procedentes de la CCF, de ambos extractos totales de *P. aduncum* y *P. major* fueron tres. Los valores de coeficientes de reparto (Rf) obtenidos para las fracciones de *P. aduncum* fueron de 0,23 a 0,74, mientras que, para las fracciones de *P. major* 0,58 a 0,88. En el análisis fitoquímico

de las fracciones de *P. major* todas presentaron fenoles, flavonoides y taninos a excepción de LLF-2 que no presentó flavonoides. En las fracciones de *P. aduncum*, se registraron fenoles y flavonoides, adicionalmente en MF-1 se observó taninos y en MF-3 saponinas (Tabla 2).

Actividad inhibitoria de la PLA2 por los extractos de *P. major* y *P. aduncum*

Los resultados de los ensayos *in vitro* del efecto inhibitorio de la fosfolipasa A2 del veneno de *L. muta muta* por los extractos de *P. major* y *P. aduncum* mostraron variaciones significativas ($p=0,009$).

La Tabla 3 muestra el efecto inhibitorio de la PLA2 del veneno de *L. muta muta* por el extracto total de *P. major* a una concentración de 0,5 g/mL e indica que existen diferencias altamente significativas ($p=0,009$). Por otra parte, en la Figura 1A, en la comparación por pares de los valores de la actividad enzimática de PLA2 del veneno y los del extracto total de *P. major* y cada una de sus fracciones, se observó que LLF-2 inhibió significativamente ($p<0,05$) la actividad de la PLA2 del veneno en comparación con el extracto total y las otras fracciones.

La Tabla 4 muestra el efecto inhibitorio de la PLA2 del veneno de *L. muta muta* por el extracto total de *P. aduncum* a una concentración de 0,125 g/mL e indica que existen diferencias altamente significativas ($p=0,009$). En la Figura 1B, se presentan los resultados de las comparaciones por pares de la actividad de PLA2 del veneno y del extracto total de *P. aduncum* y cada una de sus fracciones. El extracto total de *P. aduncum* inhibió significativamente ($p<0,05$) la actividad de la PLA2 del veneno en comparación con sus fracciones.

DISCUSIÓN

En los extractos de *P. major* L., *P. aduncum* L. y sus fracciones se detectó la presencia de compuestos fenólicos capaces de inhibir la PLA2 del veneno de la serpiente *L. muta muta*, por lo que se los relaciona con la inflamación. El extracto total de *P. aduncum* y la LLF-2 de *P. major* inhiben significativamente a la PLA2 ($p<0,05$) del veneno en comparación con las otras muestras evaluadas.

El conocimiento ancestral muy difundido es el uso de ambas especies vegetales por sus efectos antiinflamatorios, lo que estos hallazgos estarían respaldando los conocimientos empíricos, debido a que la PLA2 la enzima clave en el proceso inflamatorio. Es importante destacar que esta investigación es el primer trabajo que se realiza en el país sobre el tema; otros trabajos relacionados con la inhibición de PLA2 de venenos de serpientes por flavonoides aislados de especies vegetales o flavonoides comerciales están dirigidos al estudio del mecanismo de envenenamiento luego de un accidente ofídico, lo cual no ha sido motivo de esta investigación^(5,10,11).

En el país se han descrito 1408 especies usadas en la me-

Tabla 1. Concentración de fenoles totales y flavonoides en los extractos totales.

Extractos totales	Fenoles totales mg/g muestra (DE)	Flavonoides mg/g muestra (DE)
<i>P. major</i>	11,65 (0,037)	0,30 (0,018)
<i>P. aduncum</i>	21,12 (0,003)	0,73 (0,027)

DE: desviación estándar.

Tabla 2. Pruebas fitoquímicas de los extractos y las fracciones de *P. major* y *P. aduncum*.

Muestra	Fenoles	Flavonoides	Saponinas	Taninos	Rf
<i>P. major</i>	+	+	-	+	NA
LLF-1	+	+	-	+	0,58
LLF-2	+	-	-	+	0,70
LLF-3	+	+	-	+	0,88
<i>P. aduncum</i>	+	+	+	+	NA
MF-1	+	+	-	+	0,23
MF-2	+	+	-	-	0,58
MF-3	+	+	+	-	0,74

Presencia (+), ausencia (-), Rf: coeficiente de reparto, NA: no aplica.

LLF-1: fracción 1 de *P. major*, LLF-2: fracción 2 de *P. major*, LLF-3: fracción 3 de *P. major*.

MF-1: fracción 1 de *P. aduncum*. LLF-2: fracción 2 de *P. aduncum*. LLF-3: fracción 3 de *P. aduncum*.

dicina tradicional, y cerca del 80% de la población conoce su aplicación empírica la fitoterapia ⁽¹²⁾. Estas cifras han originado que la etnomedicina desarrolle la exploración de componentes bioactivos cuya efectividad fue observada por las poblaciones de sierra y selva ⁽¹³⁾.

Aunque los fármacos antiinflamatorios esteroideos y los no esteroideos se utilizan actualmente para tratar la inflamación aguda, estos fármacos no han tenido éxito en el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos debido a los efectos secundarios que presentan. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de encontrar compuestos antiinflamatorios más seguros, como los que están presentes en los vegetales ⁽¹⁴⁾. Entre los componentes activos de los extractos están los flavonoides, una familia de compuestos cuyos miembros tienen muchas propiedades biológicas interesantes, que podrían ser estudiadas para obtener nuevos fármacos naturales ⁽¹⁵⁾.

Numerosas investigaciones han demostrado que extractos vegetales presentan actividad antiinflamatoria tanto *in vitro* como *in vivo* ⁽¹⁶⁾. Hussan *et al.* ⁽¹⁷⁾ señalaron que los extractos acuosos, metanólicos y etanólicos de las hojas de *P. major* redujeron la acción inflamatoria tanto *in vitro* como *in vivo*. Para el primer caso, se midió la concentración de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, y en el segundo caso, se utilizaron ratas a las que se les causó lesio-

nes hepáticas con acetaminofén. Los resultados mostraron concentraciones bajas de las enzimas hepáticas y de las citocinas proinflamatorias, lo que indicando una disminución de la reacción inflamatoria.

Por otro lado, al estudiar los extractos liofilizados de *P. major* preparados uno con agua y el otro con etanol, en un modelo *in vitro* con líneas epiteliales orales H400, se observó que cada extracto, así como sus mezclas, poseían actividad antiinflamatoria ⁽¹⁸⁾. Asimismo, se ha publicado que se aislaron 10 compuestos de las hojas de *P. aduncum*, de los cuales dos presentaban inhibición del epóxido hidrolasa soluble (SEH), enzima que regula los procesos inflamatorios en el cerebro durante la depresión ⁽¹⁹⁾. Además, Thao *et al.* ⁽²⁰⁾ estudiaron la inhibición de la inflamación por las fracciones de *P. aduncum*, utilizaron células dendríticas a las que causaron inflamación con los lipopolisacáridos de las citocinas proinflamatorias IL-12 p40, IL-6 y FNT-Alfa. El estudio demostró que, siete de los compuestos aislados inhibieron la producción IL-12 p40 e IL-6, pero no presentaron efecto sobre el FNT-Alfa.

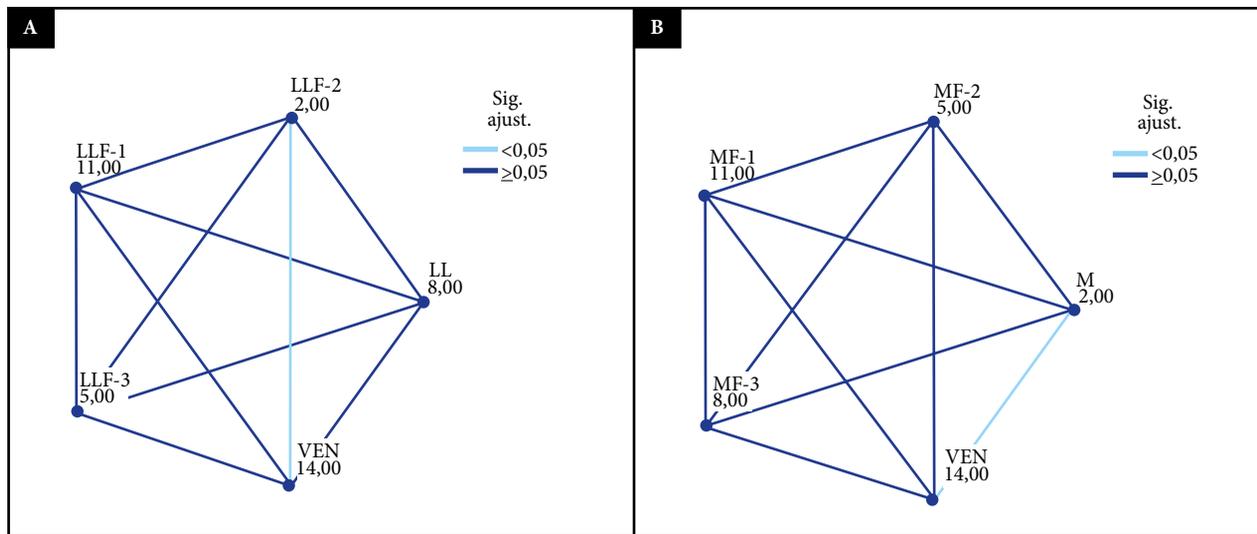
Investigaciones con los extractos de cinco variedades de *Piper* sobre el efecto inmunomodulador de la inflamación en monocitos humanos demostraron que estas muestras amplificaron la respuesta antiinflamatoria en comparación con el keto-

Tabla 3. Efecto Inhibidor del extracto de *P. major* y sus fracciones.

Tratamientos	Actividad específica (DE)	Valor de p ^a	% Inhibición
<i>L. muta muta</i> 0,125 mg/mL	3,69 (0,002)		NA
<i>P. major</i> 0,5 g/mL	2,02 (0,002)		45,3
LLF-1 0,5 g/mL	2,55 (0,013)	0,009	31,1
LLF-2 0,5 g/mL	1,24 (0,002)		66,3
LLF-3 0,5 g/mL	1,28 (0,004)		65,5

LLF-1: fracción 1 de *P. major*, LLF-2: fracción 2 de *P. major*, LLF-3: fracción 3 de *P. major*, DE: desviación estándar, NA: no aplica.

^a Prueba de Kruskal Wallis.



(A). Comparaciones múltiples de la actividad inhibitoria sobre la PLA2 del veneno por las muestras de *P. major* (LL). LLF-1: fracción 1 de *P. major* LLF-2: fracción 2 de *P. major*. LLF-3: fracción 3 de *P. major*. Se uso la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. VEN: Veneno de *L. muta*. LLF-2 y VEN muestran diferencias significativas ($p=0,010$). (B). Comparaciones múltiples de la actividad inhibitoria sobre la PLA2 del veneno por las muestras de *P. aduncum* (M). MF-1: fracción 1 de *P. aduncum*. MF-2: fracción 2 de *P. aduncum*. MF-3: fracción 3 de *P. aduncum*. VEN: Veneno de *L. muta*. M y VEN muestran diferencias significativas ($p=0,010$).

Figura 1. Comparaciones múltiples de la actividad enzimática inhibitoria sobre PLA2 del veneno de *L. muta muta*.

profeno, reduciendo principalmente la producción de IL-8⁽²¹⁾.

Si bien es cierto que *P. major* y *P. aduncum* son usados en el Perú por sus efectos antiinflamatorios, las investigaciones sobre el tema se han realizado en modelos *in vivo* con el extracto total⁽²²⁾. En otros países, se han efectuado estudios *in vitro* con los compuestos aislados de los extractos totales de estas especies, utilizado modelos celulares y enzimáticos, siendo las ciclooxigenasas las enzimas más estudiadas⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. La evaluación *in vitro* de la PLA2 es de gran importancia, ya que esta enzima que libera ácido araquidónico de la membrana celular, iniciando así la inflamación.

Es interesante señalar que existen informes que indican que los extractos de *P. major* y *P. aduncum* presentan efectos cicatrizantes, antioxidantes, analgésicos, inmunológicos y citoprotectores^(2,23).

En cuanto al veneno de serpiente *L. muta muta*, que contiene PLA2, el mecanismo de envenenamiento es sumamen-

te complejo y, por tanto, no ha sido motivo de la presente investigación. La actividad de PLA2 se ha empleado exclusivamente como una proteína modelo debido a su importante participación en el inicio del proceso inflamatorio. De esta manera, al inhibir parcial o totalmente la PLA2 con los extractos o sus fracciones, como se muestra en este estudio, se podría relacionar el efecto antiinflamatorio con la presencia de los compuestos fenólicos contenidos en estas plantas.

Los flavonoides son compuestos fenólicos que se caracterizan por poseer una estructura química constituida de tres anillos denominados A, B y C. Muchos informes señalan que estos anillos juegan un papel importante en las actividades biológicas de estos compuestos, ya que les permiten interactuar con proteínas específicas en la señalización intracelular, generando inhibición o activación^(24,25).

Existen numerosas publicaciones sobre flavonoides con capacidad de inhibir a la PLA2. Giresha *et al.*, mencionan

Tabla 4. Efecto Inhibidor del extracto de *P. aduncum* y sus fracciones.

Tratamientos	Actividad específica (DE)	Valor de p ^a	% Inhibición
<i>L. muta muta</i> 0,125 mg/mL	3,69 (0,002)		NA
<i>P. aduncum</i> 0,125 g/mL	0,49 (0,004)		86,9
MF-1 0,125 g/mL	2,43(0,005)	0,009	34,3
MF-2 0,125 g/mL	1,21 (0,002)		67,1
MF-3 0,125 g/mL	1,67 (0,003)		54,9

MF-1: fracción 1 de *P. aduncum*, MF-2: fracción 2 de *P. aduncum*, MF-3: fracción 3 de *P. aduncum*, DE: desviación estándar, NA: no aplica.

^a Prueba de Kruskal Wallis.

que la quercetina es capaz de inhibir la PLA2 de los neutrófilos humanos y peritoneales de conejo, así como la PLA2 del veneno de la serpiente *Vipera russelli* y, en menor grado, la PLA2 del páncreas porcino. Los flavonoles como kaempferol, quercetina y miricetina mostraron ser capaces de inhibir a la PLA2 del veneno de *V. russelli*, debido a la insaturación entre los carbonos 2,3 de su anillo C. Sin embargo, los valores IC₅₀ de estos flavonoides fueron de concentraciones entre 75 M–115 M, cantidades muy elevadas incluso para tratamientos farmacológicos (25).

La quercetina ha demostrado modula la actividad de la PLA2 de la serpiente *Naja naja atra* debido a la interferencia entre la enzima y los fosfolípidos de la membrana (11). Además, se ha observado que la PLA2 del veneno de la serpiente *Bothrops jararacussu* es inhibida por el flavonol ramnetina, lo que causa efecto antiinflamatorio gracias a la participación de sus anillos A y C, que le proporcionan mayor estabilidad a la membrana celular (5). En un estudio realizado por Toyama et al. (10), se demostró que la quercetina disminuyó la actividad catalítica de la PLA2 de *Crotalus durissus terrificus* tanto *in vitro* como *in vivo*, al modificar la estructura secundaria de la enzima e impedir el acoplamiento con el sustrato.

Por otro lado, Rodrigues et al., reportan la presencia de taninos en las hojas de *Laguncularia racemosa*, capaces de inhibir a la PLA2 aislada del veneno de la serpiente de *C. durissus terrificus*; estas moléculas tuvieron la capacidad de disminuir el edema y la mionecrosis asociados a la inflamación. En este contexto de la presente investigación, se detectó en la fracción LLF-2 de *P. major* únicamente la presencia de taninos y esta fracción mostró una gran capacidad para inhibir la PLA2 del veneno de *L. muta muta*. Los valores de inhibición encontrados fueron superiores a los del extracto total, así como a las fracciones que adicionalmente contenían flavonoides (26).

Algunos investigadores han realizado fraccionamiento de los extractos de las plantas medicinales con la finalidad de conocer la estructura química y evaluar la actividad biológica de las fracciones. Ellos destacan que los compuestos presentes en los extractos totales tienen mayor actividad que en los compuestos aislados, por lo que se considera que existe sinergismo entre estos componentes.

En el presente trabajo se ha mostrado que el extracto total de *P. aduncum* tiene mayor capacidad que sus fracciones para inhibir a la PLA2 del veneno de *L. muta muta*, a diferencia del extracto total de *P. major*, donde sus fracciones producen una inhibición en mayor grado. En un estudio previo, se observó que los extractos totales de *O. rosea* «chupasangre» tienen una menor capacidad inhibitoria sobre la trombina que sus fracciones (27). Además, Genc et al. (28) evaluaron los valores de inhibición de las enzimas hialuronidasa, colagenasa y elastasa por el extracto acuoso de *P. major major* y tres de sus fracciones (F-1, F-2 y F-3); se evidenció que el extracto total producía una inhibición de la hialuronidasa y la colagenasa de 27,0% y 21,9%, respectivamente,

mientras que la F-1 presentó mayor inhibición con valores de 41,6% y 28,3% sobre ambas enzimas; la elastasa no fue inhibida ni por el extracto total ni por las fracciones.

Por otra parte, en una investigación en la que se midió el efecto antioxidante del extracto de *Ginkgo biloba* y sus cuatro fracciones, se encontró que las F-3 y F-1 juntas produjeron un mayor efecto antioxidante que cada una de ellas por separado, lo que es una evidencia de sinergismo en este extracto (29).

El estudio sobre semillas de mango (*Mangifera indica* L.) demostró que, de las doce fracciones separadas, cinco tenían acción anticancerígena en diferentes grados, pero, todas presentaron acción antioxidante, siendo la más potente y abundante la fracción hidroxitolueno butilado (BHT), empleada en la industria alimentaria por su elevado poder antioxidante (30).

Esta investigación presentó limitaciones debido a la falta de disponibilidad de cantidades adecuadas de las fracciones de las dos especies estudiadas. Esto se debió a que solo se realizó cromatografía en capa fina, lo que impidió llevar a cabo pruebas para obtener la concentración inhibitoria media (CI₅₀) tanto *in vitro* como *in vivo*. No obstante, se cumplió con los objetivos propuestos en el proyecto de investigación.

En conclusión, se observó una significativa inhibición de la Fosfolipasa A2 del veneno de *L. muta muta* por los extractos totales de *P. major* y *P. aduncum*, siendo más potente el de *P. aduncum*. Todas las fracciones obtenidas por CCF también mostraron capacidad de inhibir a la PLA2, pero en diferentes grados. No obstante, la LLF-2, que contenía únicamente taninos, fue la que presentó una inhibición significativa en comparación con su extracto total. Estas inhibiciones de la PLA2 por los extractos de *P. major* y *P. aduncum* son promisorias en la búsqueda de compuestos antiinflamatorios.

Agradecimiento. Los autores del presente artículo agradecen al Dr. Miguel Zaldívar Arias, por las facilidades y apoyo otorgado para la realización del presente trabajo, durante el periodo de su jefatura en el Laboratorio de Investigación de Bioquímica y Principios Activos Naturales de la Facultad de Medicina Hipólito Unanue de la Universidad Nacional Federico Villarreal. También a la magíster María Isabel La Torre Acuy, por su colaboración en la identificación taxonómica de las especies vegetales usadas en esta investigación.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. MYC: Conceptualización. Investigación. Recursos. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición. Administración del proyecto. AYC: Metodología. Investigación. Validación. Recursos. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición. CGC: Metodología. Análisis formal. Redacción–revisión y edición. FDL: Investigación. Visualización. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición.

Financiamiento. Este proyecto de investigación fue subvencionado por el Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional Federico Villarreal, con recursos determinados CANON 2018-UNFV.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ministerio del Ambiente. Sexto Informe Nacional Sobre Biodiversidad Biológica: La Biodiversidad en Cifras [Internet]. Lima: Ministerio del Ambiente; 2019 [citado el 9 de setiembre de 2022]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/360831/La_Biodiversidad_en_Cifras_final.pdf.
- Bussmann RW, Sharon D. Plantas Medicinales de los Andes y la Amazonia: La Flora mágica y medicinal del Norte del Perú [Internet]. Trujillo: William L. Brown Center, Missouri Botanical Garden; 2015. [citado el 07 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/283355334>.
- Mondragón Pichardo J, Vibrans H. Malezas de México, ficha-Plantago major [Internet]. Ciudad de México: Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad, CONABIO; 2009 [citado el 9 de setiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.conabio.gob.mx/malezas-demexico/plantaginaceae/plantago-major/fichas/ficha.htm>.
- Pauro JJ, Gonzáles F, Gamarra BM, Pauro JR, Mamani F, Huerta RB. Plantas Alimenticias, Medicinales y Bioácidas de las Comunidades de Muñani y Suatía, Provincia de Lampa (Puno-Perú). Ecol Apl. 2011;10(1)41-9. doi: [10.21704/rea.v10i1-2.412](https://doi.org/10.21704/rea.v10i1-2.412).
- Novo Belchor M, Hessel Gaeta H, Fabri Bittencourt Rodrigues C, Ramos da Cruz Costa C, de Oliveira Toyama D, Domingues Passero L, et al. Evaluation of Rhamnetin as an Inhibitor of the Pharmacological Effect of Secretory Phospholipase A2. Molecules. 2017;22(9):1441. doi: [10.3390/molecules22091441](https://doi.org/10.3390/molecules22091441).
- Quispe E, Torrejón D, Bautista L, Sandoval G, Rodríguez E, Lazo F, et al. Purificación y Algunas Propiedades Bioquímicas y Moleculares de una Nueva Fosfolipasa A2 no Miotóxica del Veneno de la Serpiente Bothrops atrox. Rev Soc Quím Perú. 2019;85(4):505-17. doi: [10.37761/rsqv.85.4.263](https://doi.org/10.37761/rsqv.85.4.263).
- Lock Sing O. Investigación Fitoquímica: Métodos en el Estudio de Productos Naturales. 3a ed. Lima: Fondo Editorial; 2016.
- Singleton VL, Rossi J. Colorimetry of Total Phenolics with Phosphomolybdic-Phosphotungstic Acid Reagents. Am J Enol Vitic. 1965;16(3):144-58. doi: [10.5344/ajev.1965.16.3.144](https://doi.org/10.5344/ajev.1965.16.3.144).
- Zhishen J, Mengcheng T, Jianming W. The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. Food Chem. 1999; 64(4):555-9. doi: [10.1016/S0308-8146\(98\)00102-2](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(98)00102-2).
- Toyama DO, Ferreira MJP, Romoff P, Fávero OA, Gaeta HH, Toyama MH. Effect of Chlorogenic Acid (5-Caffeoylquinic Acid) Isolated from Baccharis oxydonta on the Structure and Pharmacological Activities of Secretory Phospholipase A2 from Crotalus durissus terrificus. BioMed Res Int. 2014; 2014:726585. doi: [10.1155/2014/726585](https://doi.org/10.1155/2014/726585).
- Chiou YL, Lin SR, Hu WP, Chang LS. Quercetin modulates activities of Taiwan cobra phospholipase A2 via its effects on membrane structure and membrane-bound mode of phospholipase A2. J Biosci. 2012;37(2):277-87. doi: [10.1007/s12038-012-9198-2](https://doi.org/10.1007/s12038-012-9198-2).
- Organización Panamericana de la Salud. Situación de las Plantas Medicinales en el Perú. Informe de reunión del grupo de expertos en plantas medicinales [Internet]. Lima: OPS; 2019 [citado el 27 de setiembre de 2022]; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50479>.
- Tabakián G. Etnomedicina y etnobotánica en el departamento de Tacuarembó, Uruguay: Etnomedicine and Ethnobotany in the district of tacuarembó, Uruguay. Rev Urug Antropol Etno. 2017;2(2):61-72. doi: [10.29112/2.2.4](https://doi.org/10.29112/2.2.4).
- Zhang CR, Aldosari SA, Vidyasagar PSPV, Shukla P, Nair MG. Health-benefits of date fruits produced in Saudi Arabia based on in vitro antioxidant, anti-inflammatory and human tumor cell proliferation inhibitory assays. J Saudi Soc Agric Sci. 2017;16(3):287-93. doi: [10.1016/j.jssas.2015.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jssas.2015.09.004).
- Nunes CR, Barreto Arantes M, Menezes de Faria Pereira S, Leandro da Cruz L, De Souza Passos M, Pereira de Moraes L, et al. Plants as Sources of Anti-Inflammatory Agents. Molecules. 2020;25(16):3726. doi: [10.3390/molecules25163726](https://doi.org/10.3390/molecules25163726).
- Bai X, Gou X, Cai P, Xu C, Cao L, Zhao Z, et al. Sesamin Enhances Nrf2-Mediated Protective Defense against Oxidative Stress and Inflammation in Colitis via AKT and ERK Activation. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:2432416. doi: [10.1155/2019/2432416](https://doi.org/10.1155/2019/2432416).
- Hussan F, Mansor AS, Hassan SN, Tengku Nor Effendy Kamaruddin TN, Budin SB, Othman F. Anti-Inflammatory Property of Plantago major Leaf Extract Reduces the Inflammatory Reaction in Experimental Acetaminophen-Induced Liver Injury. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015;2015:347861. doi: [10.1155/2015/347861](https://doi.org/10.1155/2015/347861).
- Zubair M, Widén C, Renvert S, Rumpunen K. Water and ethanol extracts of Plantago major leaves show anti-inflammatory activity on oral epithelial cells. J Tradit Complement Med. 2019;9(3):169-71. doi: [10.1016/j.jtcme.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.09.002).
- Luyen BTT, Thao NP, Widowati W, Fauziah N, Maesaroh M, Herlina T, et al. Chemical constituents of Piper aduncum and their inhibitory effects on soluble epoxide hydrolase and tyrosinase. Med Chem Res. 2017;26:220-6. doi: [10.1007/s00044-016-1735-3](https://doi.org/10.1007/s00044-016-1735-3).
- Thao NP, Luyen BTT, Widowati W, Fauziah N, Maesaroh M, Herlina T, et al. Anti-inflammatory Flavonoid C-Glycosides from Piper aduncum Leaves. Planta Med. 2016;82(17):1475-81. doi: [10.1055/s-0042-108737](https://doi.org/10.1055/s-0042-108737).
- Finato AC, Fraga-Silva TF, Prati AUC, de Souza Júnior AA, Mazzeu BF, Felipe LG, et al. Crude leaf extracts of Piperaceae species downmodulate inflammatory responses by human monocytes. PLOS ONE. 2018;13(6):1-14. doi: [10.1371/journal.pone.0198682](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198682).
- Avalos Capristan CL. Efecto del gel de extracto etanólico de hojas de piper aduncum en la inflamación inducida en rattus rattus var. norvegicus. [Tesis de maestría] Trujillo: Escuela de Posgrado Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo; 2016. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/3065/TESIS%20MAESTRIA%20C%3%89SAR%20LUIS%20AVALOS%20CAPRIST%3%81N.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Paco K, Ponce-Soto LA, López-Llascas M, Aguilar JL. Determinación del efecto cicatrizante de Piper aduncum (Matico) en fibroblastos humanos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2016;33(3):438-47. doi: [10.17843/rpmp.2016.333.2329](https://doi.org/10.17843/rpmp.2016.333.2329).
- Ribeiro D, Freitas M, Tomé SM, Silva AMS, Laufer S, Lima JLFC, et al. Flavonoids Inhibit COX-1 and COX-2 Enzymes and Cytokine/Chemokine Production in Human Whole Blood. Inflammation. 2015;38(2):858-70. doi: [10.1007/s10753-014-9995-x](https://doi.org/10.1007/s10753-014-9995-x).
- Giresha AS, Urs D, Pundalik S, Meti RS, Pramod SN, Supreetha BH, et al. Sinapic acid Inhibits Group IIA Secretory Phospholipase A2 and Its Inflammatory Response in Mice. Antioxidants. 2022;11(7):1251. doi: [10.3390/antiox11071251](https://doi.org/10.3390/antiox11071251).
- Rodrigues CFB, Ferreira MJP, Belchor MN, Costa CRC, Novaes DP, dos Santos Junior AB, et al. Evaluation of the Inhibitory Potential of Casuarictin, an Ellagitannin Isolated from White Mangrove (Laguncularia racemosa) Leaves, on Snake Venom Secretory Phospholipase A2. Mar Drugs. 2019;17(7):403. doi: [10.3390/md17070403](https://doi.org/10.3390/md17070403).
- Yarlequé M, Zaldívar M, Bonilla B, Yarlequé A. Análisis Bioquímico de dos Fracciones con Acción Anticoagulante de las Hojas de Oenothera Rosea "Chupasangre". Rev Soc Quím Perú. 2020;86(3):219-30. doi: [10.37761/rsqv.v86i3.296](https://doi.org/10.37761/rsqv.v86i3.296).
- Genc Y, Dereli FTG, Saracoglu I, Akkol EK. The inhibitory effects of isolated constituents from Plantago major subsp. major L. on collagenase, elastase and hyaluronidase enzymes: Potential wound healer. Saudi Pharm. J. 2020;28(1):101-6. doi: [10.1016/j.jpsp.2019.11.01](https://doi.org/10.1016/j.jpsp.2019.11.01).
- Zhang L, Zhu C, Liu X, Su E, Cao F, Zhao L. Study on Synergistic Antioxidant Effect of Typical Functional Components of Hydroethanolic Leaf Extract from Ginkgo Biloba In Vitro. Molecules. 2022;27(2):439. doi: [10.3390/molecules27020439](https://doi.org/10.3390/molecules27020439).
- Abdullah ASH, Mohammed AS, Abdullah R, Mirghani MES, Al-Qubaisi M. Cytotoxic effects of Mangifera indica L. kernel extract on human breast cancer (MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines) and bioactive constituents in the crude extract. BMC Complement Altern Med. 2014;14(1):199. doi: [10.1186/1472-6882-14-199](https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-199).

ORIGINAL BREVE

EVALUACIÓN DEL NEURODESARROLLO EN NIÑOS CON EXPOSICIÓN INTRAUTERINA AL VIRUS DEL ZIKA: ESTUDIO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL

Victor H. Estupiñan-Perez ^{1,a}, Angela M. Jiménez-Urrego ^{2,b}
Freiser E. Cruz-Mosquera ^{1,c}, Alejandro Botero-Carvajal ^{1,d}

¹ Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

² Universidad de San Buenaventura, Cali, Colombia.

^a Terapeuta respiratorio, magíster en Educación Superior; ^b psicóloga, magíster en Psicoanálisis; ^c terapeuta respiratorio, magíster en Epidemiología; ^d psicólogo, magíster en Educación y Desarrollo Humano.

RESUMEN

El virus del Zika produce desenlaces adversos para el desarrollo del sistema nervioso. Este estudio describe el neurodesarrollo cognitivo, adaptativo, comunicativo, social y motor de niños expuestos intrauterinamente al virus del Zika y hace una evaluación del neurodesarrollo con la escala de Battelle a los tres años después del nacimiento. Participaron 30 niños con una media de edad al momento de la evaluación de 37,5 (RIC: 35,7–39,2) meses. Se halló una edad equivalente en meses en las áreas: motora 25,8 (DE: 7,8), adaptativa 26,7 (DE: 5,8), comunicativa 30,2 (DE: 6,9), personal social 33,5 (DE: 8,3) y cognitiva 35,6 (DE: 5,9). Los niños presentaron retraso en el desarrollo para la edad cronológica, 25 niños presentaban retraso en una de las cinco áreas evaluadas. Una alta proporción de niños expuestos al virus del Zika durante la gestación presentaron retraso en el desarrollo, principalmente en el dominio adaptativo y motor.

Palabras claves: Infección por el virus del Zika; Evaluación del Desarrollo; Estudio Observacional; Desarrollo Infantil; Pruebas Neuropsicológicas (fuente: DeCS BIREME).

Citar como: Estupiñan-Perez VH, Jiménez-Urrego AM, Cruz-Mosquera FE, Botero-Carvajal A. Evaluación del neurodesarrollo en niños con exposición intrauterina al virus del Zika: estudio observacional transversal. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):333-9. doi: [10.17843/rpmpesp.2023.403.12880](https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2023.403.12880).

Correspondencia: Victor Hugo Estupiñan Perez;
victor.estupinan00@usc.edu.co

Recibido: 17/05/2023
Aprobado: 01/09/2023
En línea: 26/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

DEVELOPMENTAL ASSESSMENT OF CHILDREN WITH INTRAUTERINE EXPOSURE TO ZIKA VIRUS: CROSS-SECTIONAL OBSERVATIONAL STUDY

ABSTRACT

Zika virus infection affects the development of the nervous system. This study describes the cognitive, adaptive, communicative, social and motor neurodevelopment of children exposed to Zika virus in utero. We used the Battelle scale to assess neurodevelopment three years after birth. Thirty children were included, who had a mean age at evaluation of 37.5 (IQR: 35.7-39.2) months. We found the following equivalent ages in months for each area: motor 25.8 (SD: 7.8), adaptive 26.7 (SD: 5.8), communicative 30.2 (SD: 6.9), social personal 33.5 (SD: 8.3) and cognitive 35.6 (SD: 5.9). Children showed development delay for their chronological age, 25 children were delayed in one of the five areas assessed. A high rate of children exposed to Zika virus during gestation presented delayed developmental age, mainly regarding the adaptive and motor areas.

Keywords: Zika Virus Infection; Developmental Assessment; Observational Study; Child Development; Neuropsychological Tests (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El virus del Zika llegó a las Américas en 2015 y se reportó en cerca de 57 países, dos años después ^(1,2). En mujeres embarazadas, el virus compromete la salud de la madre y del feto ^(3,4). El virus se transmite de forma vertical en un 20% a 30%, denominado «Síndrome congénito asociado al virus del Zika» con defectos en el feto y recién nacido, aunque la mitad son asintomáticos ⁽³⁾. Entre el 4% al 6% de los

fetos infectados desarrollan microcefalia, con consecuencias adversas visibles en la primera infancia, cerca del 47% de los niños expuestos al virus tienen anomalías en el neurodesarrollo⁽⁵⁾. La exposición se asocia a retrasos cognitivos del lenguaje, incluso en niños normocefálicos⁽⁶⁾.

Leboy *et al.*⁽⁷⁾ refieren que el virus se replica en los tejidos incluido el cerebro. Las alteraciones causadas por el neurotropismo afectan la diferenciación neuronal, con alteraciones funcionales y morfológicas, además, provoca apoptosis de las células progenitoras neurales, una de las causas de microcefalia y alteraciones del neurodesarrollo, ocasionando retrasos sutiles en el lenguaje, cognición, dominios motores y visuales que junto a malformaciones del desarrollo cortical contribuyen a déficit cognitivo, intelectual y trastornos del aprendizaje⁽⁷⁻⁹⁾.

Hicini *et al.*⁽¹⁰⁾ en una cohorte de 129 niños encontraron que lactantes con el Síndrome congénito asociado al Zika, con mayor frecuencia presentan deterioro neurológico y retraso en el componente motor; además, una probabilidad cuatro veces mayor de retraso en el desarrollo neurológico a los tres años. Otro seguimiento a los 11 y 32 meses mostró que los niños expuestos intrauterinamente al virus del Zika tienen mayor riesgo de retraso cognitivo leve y una probabilidad más alta de conducta auditiva alterada⁽¹¹⁾. De igual forma, Stringer *et al.*⁽¹²⁾ evaluó a 129 niños sin evidencia de síndrome congénito asociado al Zika hasta los 24 meses, encontró bajas puntuaciones en la valoración neurocognitiva en los expuestos.

En Colombia, existen pocos trabajos publicados de seguimiento a niños en su desarrollo luego de la exposición al virus del Zika. Los estudios publicados muestran la necesidad de atención y de acciones para potenciar el desarrollo, entendido como la expresión de habilidades en las dimensiones: personal/social, adaptativa, motora, comunicativa y cognitiva⁽⁷⁾. El objetivo del estudio fue describir el neurodesarrollo de niños expuestos intrauterinamente al virus del Zika tres años del nacimiento, en la ciudad de Palmira en Colombia.

EL ESTUDIO

Diseño y participantes

Se realizó un estudio de corte transversal entre julio y octubre del 2019, en el que participaron niños que residían en la zona rural de la ciudad de Palmira, Valle del Cauca, en Colombia, en donde se presentó un brote de zika en años anteriores. Se incluyeron madres con pruebas serológicas positivas durante el embarazo. Dichas embarazadas estaban registradas en una base de datos proporcionada por la Secretaría de Salud departamental del Valle del Cauca, posterior a la epidemia. Los niños expuestos al virus intrauterinamente fueron evaluados tres años después del nacimiento. A partir de los datos consignados se obtuvo el lugar de residencia y los números telefónicos que permitieron el contacto res-

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Poco se sabe de la exposición del virus del Zika en el neurodesarrollo de los niños expuestos intrauterinamente.

Principales hallazgos. El virus afecta el neurodesarrollo en las cinco dimensiones evaluadas. El mayor porcentaje de niños en riesgo se encontró en dos de las cinco áreas evaluadas: motora y comunicación. Esta afectación retrasa el desarrollo psicosocial y cognitivo.

Implicaciones. Los resultados refuerzan que la infección por el virus del Zika puede producir una importante carga económica para el sistema de salud, debido a las secuelas encontradas en los niños expuestos durante el periodo de gestación. Es importante que los sistemas de vigilancia permitan identificar y realizar un estricto seguimiento a esta población con el fin de evidenciar problemas en su desarrollo.

pectivo. De los 122 niños, se incluyeron 30 en la evaluación final, debido a: dificultades en el contacto telefónico, modificaciones en el lugar de residencia y problemas de acceso al domicilio. Se excluyeron niños cuyos padres decidieron no participar de la investigación.

Variabes e instrumento

Se contemplaron variables sociodemográficas: edad, sexo, régimen de afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) y nivel socioeconómico, según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia clasifica la condición económica a partir de la ubicación del inmueble (considera 1 como menor estrato y 6 como mayor). Por otro lado, se incluyeron las variables antropométricas: peso actual (kg), peso al nacer (kg), talla actual (cm) y talla al nacer (cm). Se tuvieron en cuenta antecedentes maternos: herpes, síndrome de HELLP, preeclampsia, eclampsia y sintomatología asociada a zika como artralgia, *rash* cutáneo, mialgia y conjuntivitis.

Para evaluar el desarrollo de los niños se empleó la escala de Battelle, utilizado en el tamizaje y evaluación del desarrollo infantil⁽¹³⁾. El instrumento cuenta con 341 ítems agrupados en cinco áreas: personal/social (capacidades y características que permiten al niño establecer interacciones sociales significativas), adaptativa (capacidades y características del niño para ser independiente y asumir responsabilidades personales en sus acciones), motora (capacidades para el control motor grueso y fino), comunicación (valora la recepción y expresión de información por medios verbales y no verbales) y cognitiva (habilidades y capacidades de tipo conceptual). Cada área puntúa entre 0 a 100. Entre 0 y 34 es «riesgo», entre 35 y 65 es «normalidad» y entre 66 y 100 es «fortaleza».

Recolección de los datos

Se contactó telefónicamente a los padres para socializar la información e indagar la voluntad de participación. Tras recibir el consentimiento, una psicóloga experta en desarrollo infantil se desplazó al domicilio de cada participante, aplicó el inventario y socializó los resultados de la prueba.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron en el software SPSS versión 24. Se realizó un análisis exploratorio para identificar valores omitidos y extremos. Para determinar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Las variables categóricas se reportaron con frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas con la mediana y rango intercuartílico (RIC) o media y desviación estándar (DE), dependiendo de su distribución.

Consideraciones éticas

La investigación siguió los lineamientos del Ministerio de salud y Protección Social de Colombia y de la Declaración del Helsinki. El protocolo contó con el aval ético de la Universidad Santiago de Cali, a través del acta de sesión N.º 12 y la autorización de la secretaría de Salud Palmira. Los padres de los participantes diligenciaron el consentimiento parental y los datos derivados de la investigación fueron tratados de forma confidencial.

HALLAZGOS

De los 30 participantes, el 53,3% corresponde al sexo masculino, la mediana de edad fue de 37,5 meses (RIC: 35,7–39,2), en su mayoría afiliados al SGSSS a través del régimen contributivo (93,3%), el 13,3% de los niños fueron prematuros, el 6,7% presentó microcefalia. Respecto a las características antropométricas, se encontró una mediana de talla y peso al nacer de 50 cm (RIC: 47–52) y 3 kg (RIC: 2,7–3,4), respectivamente; con un índice de masa corporal de 12,3 Kg/m² (RIC: 11,6–13,5) (Tabla 1).

Por otra parte, no se encontró antecedentes de eclampsia, sífilis o síndrome de HELLP en las madres estudiadas, el 6,7% manifestó haber presentado preeclampsia y el 3,3% herpes. Las manifestaciones clínicas reportadas con mayor frecuencia fueron *rash* cutáneo (96,7%), artralgia (56,7%) y mialgias (53,3%) (Tabla 2).

En el desarrollo, las áreas que presentan puntaje medio más alto son la cognitiva con 44 (DE: 10), personal/social con 42 (DE: 11) y comunicación con 37 (DE: 8,7) (Figura 1).

Según, los puntajes anteriores, se evidencia que, en dos de las cinco áreas, los niños en riesgo fueron más frecuentes que los niños con normalidad y fortaleza. Las áreas con mayor porcentaje en riesgo fueron la adaptativa (80%), motora (53%) y comunicación (43%). Solo el 3% de los participantes presentó fortalezas en el área cognitiva (Material suplementario).

Tabla 1. Características sociodemográficas y antropométricas de la población estudiada (n=30).

Variable	n	%
Sexo		
Femenino	14	46,7
Masculino	16	53,3
Régimen de afiliación al SGSSS		
Contributivo	28	93,3
Subsidiado	2	6,7
Nivel socioeconómico		
1	2	6,7
2	16	53,3
3	4	13,3
4	8	26,7
5	0	0,0
6	0	0,0
Semana gestacional al nacer		
Pretrmino	4	13,3
A término	26	86,7
Postérmino	0	0,0
Microcefalia al nacer		
Sí	2	6,7
No	28	93,3
Edad actual (meses) ^a	37,5	35,7–39,2
Peso al nacer (kg) ^a	3	2,7–3,4
Talla al nacer (cm) ^a	50	47–52
IMC al nacer (Kg/m ²) ^a	12,3	11,6–13,5
Peso actual (kg) ^a	15	13–17
Talla actual (cm) ^a	95	91–99
IMC actual (Kg/m ²) ^a	15,3	13,8–19,6

^a Mediana y rango intercuartílico.

SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud, IMC: índice de masa corporal.

La evaluación del desarrollo mostró que 25 niños presentaban retraso en una de las cinco áreas evaluadas. La media de edad equivalente para las áreas motora, adaptativa, comunicativa, personal/social y cognitiva, respectivamente fue: 25,8 (DE: 7,8) meses, 26,7 (DE: 5,8) meses, 30,2 (DE: 6,9) meses, 33,5 (DE: 8,3) meses y 35,6 (DE: 5,9) meses. Se observó mayor compromiso en el dominio adaptativo y menor retraso en el dominio cognitivo (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El estudio describe el estado del neurodesarrollo de 30 niños a los 36 meses de exposición al virus del Zika. Los puntajes sugieren que en promedio los niños presentaron una edad equivalente en meses inferior a su edad cronológica actual. Acorde con los puntajes, el 80% de los niños en el área adaptativa presentó el mayor riesgo de desarrollo.

Debilidades en el desarrollo motor y adaptativo significa que los niños, tres años después del nacimiento, tienen difi-

Tabla 2. Sintomatología y antecedentes de las madres con diagnóstico de zika (n=30).

Variable	n	%
Sintomatología		
<i>Artralgia</i>		
Sí	17	56,7
No	13	43,3
<i>Rash</i>		
Leve	10	33,3
Moderado	6	20,0
Severo	13	43,3
No	1	3,4
<i>Conjuntivitis</i>		
Sí	10	33,3
No	20	66,7
<i>Mialgia</i>		
Sí	16	53,3
No	14	46,7
Antecedentes		
<i>Preeclampsia</i>		
Sí	2	6,7
No	28	93,3
<i>Eclampsia</i>		
Sí	0	0,0
No	30	100
<i>Síndrome de HELLP</i>		
Sí	0	0,0
No	30	100
<i>Sífilis</i>		
Sí	0	0,0
No	30	100
<i>Herpes</i>		
Sí	1	3,3
No	29	96,7

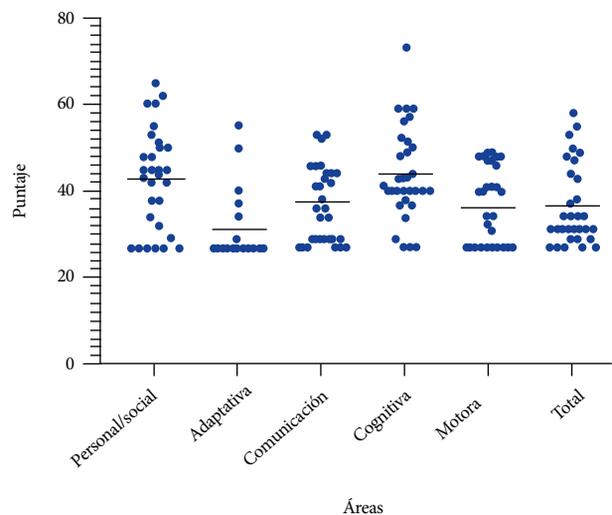
cultades para ser independientes, asumir la responsabilidad de sus actos y en el control motor grueso y fino. Ambos aspectos son interdependientes, ya que la capacidad motora permite una mayor independencia y responsabilidad (14). Creemos, que está relacionado con la falta de habilidades y recursos de las madres para estimular a sus hijos, una vez conocido el diagnóstico. Lo anterior, debido a que la integración sensorio motriz, la estimulación motora gruesa y fina, depende del acompañamiento y retroalimentación que el cuidador puede ofrecer, junto a la intervención especializada de fisioterapia o terapeuta ocupacional que, en nuestro caso, es tardía (7,9).

Sin embargo, el riesgo reportado en el área motora parece no afecta al rendimiento cognitivo de los participantes.

Creemos que, el poco efecto que tiene el virus sobre la dimensión cognitiva (formación de categorías y conceptos), se debe a las actividades de estimulación accesibles en la interacción madre-hijo, como: la discriminación perceptiva, identificar y resolver problemas, valorar contradicciones e incoherencias (15) que proponen la mayoría de los juegos para niños de 0 a 5 años (16).

La escala de Battelle ha sido adaptada culturalmente en Colombia, con alta confiabilidad interobservador (13). Ha sido utilizado en Colombia, donde tiene adecuadas propiedades psicométricas (17). Si bien, es uno entre varias opciones de medición del neurodesarrollo, al ser una medida de alto interés clínico con múltiples aplicaciones prácticas, es susceptible de ser comparado con otros instrumentos que evalúan el mismo constructo, además cada una cuenta con puntos de corte amplios que permite dar una identificación adecuada del neurodesarrollo (18). Nuestros resultados comparados con otros estudios con otras patologías sugieren un grave impacto en el desarrollo asociado al zika (13,14).

Si bien, reconocemos que son necesarios estudios con diseños tipo casos control o cohortes, para profundizar sobre el efecto de la asociación entre las alteraciones en el neurodesarrollo y el zika, nuestros resultados descriptivos muestran alteraciones en los niños expuestos. En la evaluación del neurodesarrollo es importante considerar el tiempo de medición, nosotros evaluamos a los 36 meses, con resultados diferentes a estudios que consideraron 24 meses (19), en donde se encontró un comportamiento dispar en las dimensiones. Por ejemplo, se hallaron asociaciones significativas entre la exposición materna y el zika en las áreas personal/social y resolución de problemas, pero la comparación entre niños expuestos y no expuestos al virus, presentó niveles similares de desarrollo motor, resolución de problemas



La línea horizontal corresponde a al promedio de cada dimensión. Cada área puntúa entre 0 a 100. Entre 0 y 34 es «riesgo», entre 35 y 65 es «normalidad» y entre 66 y 100 es «fortaleza».

Figura 1. Puntajes por área del desarrollo acorde con la escala de Battelle.

Tabla 3. Descripción y promedio de la edad en meses por cada área de acuerdo con los resultados de la escala Battelle (n=30).

Edad actual (meses)	Cognición (edad equivalente en meses)	Comunicación (edad equivalente en meses)	Motora (edad equivalente en meses)	Adaptativa (edad equivalente en meses)	Personal/social (edad equivalente en meses)
45	46	39	42	26	46
41	23	7	8	10	12
41	41	36	40	33	41
41	42	39	37	33	42
40	38	39	30	25	44
40	43	31	25	24	39
40	35	27	24	30	38
39	22	22	14	22	22
39	38	36	27	33	39
39	39	23	31	26	33
38	42	36	25	30	33
38	36	33	25	28	35
38	33	27	25	30	24
38	35	35	26	26	36
38	37	34	34	22	35
37	36	35	24	32	37
37	35	38	17	25	31
37	36	29	29	26	37
37	33	28	17	23	30
37	31	22	24	25	26
37	36	32	27	26	36
36	34	33	29	34	27
36	35	32	31	27	30
35	44	24	29	34	39
35	37	27	26	28	39
34	35	32	17	24	40
34	20	21	8	11	12
33	31	25	26	34	28
32	37	32	28	31	33
32	37	32	29	24	43
37,4 (2,9) ^a	35,6 (5,9) ^a	30,2 (6,9) ^a	25,8 (7,8) ^a	26,7 (5,8) ^a	33,5 (8,3) ^a

^a Media y desviación estándar

y habilidades personales y sociales. Incluso, el dominio del lenguaje fue más afectado en niños no expuestos al virus en comparación con los expuestos: 20,3% frente a los no expuestos 8,3%⁽¹⁶⁾. Esta contradicción subraya la idea de la interacción entre dimensiones y el factor ambiental sobre la maduración cerebral⁽²⁰⁾.

Una limitación del estudio está relacionada con la falta de información desde el diagnóstico hasta la evolución del neurodesarrollo posterior, debido a que las características ambientales (nivel socioeconómico, ingresos, estilos de crianza, estimulación o privación afectiva o cultural, educación formal) interactúan con los factores biológicos y

las características del individuo para producir las medidas de resultado evaluadas por el instrumento. Otra limitación fue la alta movilidad social de la población colombiana, ya que, de los 122 niños registrados en la base de datos, solo fue posible contactar a 30. Sin embargo, nuestra fortaleza es que este es uno de los pocos estudios que realiza la valoración del neurodesarrollo en pacientes expuestos al virus del Zika en Colombia. Sin embargo, reconocemos que la presencia de un grupo de control hubiese permitido evaluar el neurodesarrollo en condiciones sociodemográficas, nutricionales, culturales y familiares similares al grupo evaluado, lo que favorecería observar el papel del virus sobre el neurodesa-

rollo. No obstante, encontramos estudios que exploran el neurodesarrollo asociado al virus, sin grupo de control y con un bajo número de casos ^(21,22).

De igual forma, el neurodesarrollo es un fenómeno multicausal y complejo en el que interactúan aspectos biológicos y socioculturales. Desconocemos en nuestra muestra algunas características biológicas como el estado nutricional, parasitosis intestinal y malaria que afectan el neurodesarrollo. A su vez, aspectos socioculturales como la estimulación educativa o parental no fueron controlados en el estudio y estas características contribuyen a explicar el estado de desarrollo del grupo de niños evaluados, por tanto, el neurodesarrollo está afectado por las características descritas; por esta razón, nuestros resultados deben interpretarse con estas limitaciones. Sin embargo, estudios comparables de seguimiento de niños expuestos al virus del Zika toman variables similares (variables antropométricas, peso actual, peso al nacer, talla actual y talla al nacer), consideradas como una medida de las condiciones biológicas del niño al momento de la evaluación ^(22,23).

Un factor que puede modular el neurodesarrollo motor es el incremento del uso de dispositivos digitales en nuestra época. Por ejemplo, a menor edad de uso de dispositivos digitales, mayores errores en tareas de desempeño motor, sin embargo, esta relación es poco significativa debido al efecto de la edad que modula la relación entre el uso del dispositivo digital y el desarrollo neuromotor ⁽²⁴⁾, por ello, sería recomendable hacer un seguimiento longitudinal de los niños tomando en cuenta el uso del dispositivo móvil, características de la estimulación, estado nutricional y condiciones clínicas reportadas y la edad.

En nuestro estudio, los niños expuestos presentaron un desarrollo insuficiente al tercer año de vida. Dado que este estudio describe el desarrollo de niños expuestos en Colombia, se hace necesario realizar estudios de seguimiento que permitan corroborar estos hallazgos. El diagnóstico temprano en la gestante permitirá intervenciones tempranas del sistema de salud, focalizado en poblaciones donde hay brotes por el virus. Ello, depende de la oportunidad del diagnóstico, debido al corto período para la detección de virus, siendo necesario contar con pruebas serológicas con resultados tempranos. El seguimiento durante la primera infancia

es crucial para detectar posibles anomalías neurológicas, las cuales se pueden manifestar en las consultas de atención primaria, las intervenciones tempranas por especialistas pueden evitar repercusiones en el neurodesarrollo.

Aunque el número de casos de Zika ha disminuido significativamente, la infección continúa propagándose en algunos países de las Américas ⁽²¹⁾. Como resultado, es probable que los servicios de salud se sobrecarguen, en áreas donde todavía existe un alto número de casos. Es importante que los cuidadores tengan acceso a herramientas de detección del desarrollo neurológico en zonas donde los sistemas de salud tienen menos acceso.

En conclusión, el neurodesarrollo de 30 niños expuestos intrauterinamente al virus del Zika, mostró un retraso en el neurodesarrollo, en particular en las áreas motora y adaptativa. Si bien el neurodesarrollo es un proceso de integración e interacción entre dimensiones biológicas y ambientales, los niños expuestos al Zika en condiciones socioeconómicas bajas, se recomienda orientar las intervenciones por parte de cuidadores y personal de salud en el fortalecimiento de destrezas motoras y adaptativas, las cuales son dimensiones del neurodesarrollo que posibilitan la exploración y autonomía del niño.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. VHE: Conceptualización. Investigación. Recursos. Administración del proyecto. Adquisición de fondos. Redacción del borrador original. Redacción-revisión y edición. Visualización. ABC. Conceptualización. Investigación. Redacción del borrador original. Redacción-revisión y edición. Visualización. AMJ Conceptualización. Investigación. Redacción del borrador original. Redacción-revisión y edición. Visualización. FEC. Conceptualización. Investigación. Metodología. Análisis formal. Redacción del borrador original. Redacción-revisión y edición. Visualización.

Financiamiento. Esta investigación ha sido financiada por la Dirección General de Investigaciones de la Universidad Santiago de Cali bajo la convocatoria No. 02-2023.

Conflictos de interés. Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Material suplementario. Disponible en la versión electrónica de la [RPMESP](#).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cucunuba ZM. De la epidemia de Zika en Latinoamérica y la toma de decisiones bajo incertidumbre. *Salud UIS*. 2016;48 (2):158-60.
- Méndez N, Oviedo-Pastrana M, Mattar S, Caicedo-Castro I, Arrieta G. Zika virus disease, microcephaly and Guillain-Barré syndrome in Colombia: epidemiological situation during 21 months of the Zika virus outbreak, 2015-2017. *Arch Public Health*. 2017;75:65. doi: [10.1186/s13690-017-0233-5](https://doi.org/10.1186/s13690-017-0233-5).
- Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB da, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):288. doi: [10.1001/jamapediatrics.2016.3982](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982).
- Haby MM, Pinart M, Elias V, Reveiz L. Prevalence of asymptomatic Zika virus infection: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2018;96(6):402-413D. doi: [10.2471/BLT.17.201541](https://doi.org/10.2471/BLT.17.201541).
- Marbán-Castro E, Vazquez Guillamet LJ, Pantoja PE, Casellas A, Maxwell L, Mulkey SB, et al. Neurodevelopment in normocephalic children exposed to Zika virus in utero with no observable defects at birth: A systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(12):7319. doi: [10.3390/ijerph19127319](https://doi.org/10.3390/ijerph19127319).
- Faiçal AV, de Oliveira JC, Oliveira JVV, de Almeida BL, Agra IA, Alcantara LCJ, Acosta AX, de Siqueira IC. Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. *BMJ Paediatr*

- Open. 2019;3(1). doi: [10.1136/bmjpo-2019-000486](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000486).
7. Lebov JF, Brown LM, MacDonald PDM, Robertson K, Bowman NM, Hooper SR, *et al*. Review: Evidence of neurological sequelae in children with acquired Zika virus infection. *Pediatr Neurol*. 2018;85:16–20. doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.001).
 8. Saad T, PennaeCosta AA, de Góes FV, de Freitas M, de Almeida JV, de Santa Ignéz LJ, *et al*. Neurological manifestations of congenital Zika virus infection. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(1):73–8. doi: [10.1007/s00381-017-3634-4](https://doi.org/10.1007/s00381-017-3634-4).
 9. Marbán-Castro E, Enguita-Fernández C, Romero-Acosta KC, Arrieta GJ, Marín-Cos A, Mattar S, *et al*. “One feels anger to know there is no one to help us!”. Perceptions of mothers of children with Zika virus-associated microcephaly in Caribbean Colombia: A qualitative study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(4):e0010328. doi: [journal.pntd.0010328](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010328).
 10. Hcini N, Kugbe Y, Rafalimanana ZHL, Lambert V, Mathieu M, Carles G, *et al*. Association between confirmed congenital Zika infection at birth and outcomes up to 3 years of life. *Nat Commun*. 2021;12(1). doi: [10.1038/s41467-021-23468-3](https://doi.org/10.1038/s41467-021-23468-3).
 11. Aguilar Ticona JP, Nery N, Ladines-Lim JB, Gambah C, Sacramento G, de Paula Freitas B, *et al*. Developmental outcomes in children exposed to Zika virus in utero from a Brazilian urban slum cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(2):e0009162. doi: [10.1371/journal.pntd.0009162](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009162).
 12. Stringer EM, Martinez E, Blette B, Toval Ruiz CE, Boivin M, Zepeda O, *et al*. Neurodevelopmental outcomes of children following in utero exposure to Zika in Nicaragua. *Clin Infect Dis*. 2021;72(5):e146–53. doi: [10.1093/cid/ciaa1833](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1833).
 13. Cunha ACB, Berkovits MD, Albuquerque KA. Developmental assessment with young children: A systematic review of Battelle studies. *Infants Young Child*. 2018;31(1):69–90. doi: [10.1097/IYC.000000000000106](https://doi.org/10.1097/IYC.000000000000106).
 14. Duttine A, Smythe T, Calheiro de Sá MR, Ferrite S, Moreira ME, Kuper H. Development and assessment of the feasibility of a Zika family support programme: a study protocol. *Wellcome Open Res*. 2019;4:80. doi: [10.12688/wellcomeopenres.15085.1](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15085.1).
 15. Valdes V, Zorrilla CD, Gabard-Durnam L, Muler-Mendez N, Rahman ZI, Rivera D, *et al*. Cognitive development of infants exposed to the Zika virus in Puerto Rico. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1914061. doi: [10.1097/iy.000000000000106](https://doi.org/10.1097/iy.000000000000106).
 16. Clark GF, Kingsley KL. Occupational therapy practice guidelines for early childhood: Birth-5 years. *Am J Occup Ther*. 2020;74(3):7403397010p1–42. doi: [10.5014/ajot.2020.743001](https://doi.org/10.5014/ajot.2020.743001).
 17. Rubio-Codina M, Araujo MC, Attanasio O, Muñoz P, Grantham-McGregor S. Concurrent Validity and Feasibility of Short Tests Currently Used to Measure Early Childhood Development in Large Scale Studies. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160962. doi: [10.1371/journal.pone.0160962](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160962).
 18. Aguilar Ticona JP, Nery N, Doss-Gollin S, Gambah C, Lessa M, Rastely-Júnior V, *et al*. Heterogeneous development of children with Congenital Zika Syndrome-associated microcephaly. *PLoS One*. 2021;16(9):e0256444. doi: [10.1371/journal.pone.0256444](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256444).
 19. De los Reyes-Aragon CJ, Amar Amar J, De Castro Correa A, Lewis Harb S, Madariaga C, Abello-Llanos R. The care and development of children living in contexts of poverty. *J Child Fam Stud*. 2016;25(12):3637–43. doi: [10.1007/s10826-016-0514-6](https://doi.org/10.1007/s10826-016-0514-6).
 20. Grant R, Fléchelles O, Tressières B, Dialo M, Elenga N, Mediamolle N, *et al*. In utero Zika virus exposure and neurodevelopment at 24 months in toddlers normocephalic at birth: a cohort study. *BMC Med*. 2021;19(1). doi: [10.1186/s12916-020-01888-0](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01888-0).
 21. Esper NB, Franco AR, Soder RB, Bomfim RC, Nunes ML, Radaelli G, *et al*. Zika virus congenital microcephaly severity classification and the association of severity with neuropsychomotor development. *Pediatr Radiol*. 2022;52(5):941–50. doi: [10.1007/s00247-022-05284-z](https://doi.org/10.1007/s00247-022-05284-z).
 22. Martins MM, Alves da Cunha AJL, Robaina JR, Raymundo CE, Barbosa AP, Medronho R de A. F *et al*, neonatal, and infant outcomes associated with maternal Zika virus infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246643. doi: [10.1371/journal.pone.0246643](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246643).
 23. Alves LV, Paredes CE, Silva GC, Mello JG, Alves JG. Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. *BMJ Open*. 2018;8(7):e021304. doi: [10.1136/bmjopen-2017-021304](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021304).
 24. Operto FF, Viggiano A, Perfetto A, Citro G, Olivieri M, Simone V de, *et al*. Digital devices use and fine motor skills in children between 3–6 years. *Children (Basel)*. 2023;10(6):960. doi: [http://dx.doi.org/10.3390/children10060960](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.3390/children10060960).

ORIGINAL BREVE

CONTENIDO DE SODIO EN PREPARACIONES DE CONSUMO FRECUENTE FUERA DEL HOGAR EN TRES ZONAS DE LIMA METROPOLITANA, PERÚ

Mayra Meza-Hernández^{1,a}, Rafael Durán-Galdo^{1,b}, Daniella Torres-Schiaffino^{1,b}, Lorena Saavedra-García^{1,c}

¹ CRONICAS Centro de excelencia en enfermedades crónicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia

^a Nutricionista; ^b Nutricionista dietista; ^c Nutricionista, Magíster en Alimentación, Nutrición y Metabolismo

RESUMEN

El objetivo fue caracterizar el contenido de sodio en preparaciones de consumo frecuente fuera del hogar en tres zonas de Lima Metropolitana. Se realizó un estudio transversal para el cual se identificaron veinte preparaciones de consumo frecuente según el lugar de expendio. La determinación del contenido de sodio se obtuvo mediante espectroscopía de absorción atómica en preparaciones recolectadas en el 2019. La mediana del contenido de sodio en productos de venta ambulatoria fue 492,36 mg/100 g (RIQ: 83,93 - 918,78); 471,37 mg/100 g, en preparaciones tradicionales y típicas (RIQ: 76,04 - 765,39); y 471,06 mg/100 g (RIQ: 115,31 - 695,18), en comidas rápidas. El 65% de las preparaciones fueron consideradas altas en sodio según los parámetros peruanos, mientras que el 30% de las preparaciones también presentaron un alto contenido, de acuerdo con los parámetros del Reino Unido. La mayoría de las preparaciones expendidas y consumidas fuera del hogar presentan un elevado contenido de sodio. Es esencial involucrar a todos los actores que participan en la preparación de alimentos para el consumo fuera del hogar, con el fin de sensibilizarlos e incluirlos en la promoción de políticas enfocadas en la reducción del consumo de sodio.

Palabras clave: Alimentos Vendidos en la Vía Pública; Comida Rápida; Sodio; Perú (fuente: DeCS BIREME).

SODIUM CONTENT IN COMMONLY CONSUMED AWAY-FROM-HOME FOOD IN THREE AREAS OF METROPOLITAN LIMA, PERU

ABSTRACT

The aim of this study was to characterize the sodium content in commonly consumed away-from-home food in three areas of Metropolitan Lima. We conducted a cross-sectional study, in which twenty frequently consumed foods were identified according to the place of sale. Sodium content was determined through atomic absorption spectroscopy in preparations collected in 2019. The median sodium content in street food products was 492.36 mg/100g (IQR: 83.93 – 918.78), 471.37 mg/100 g in artisanal food (IQR: 76.04 – 765.39) and 471.06 mg/100 g in fast food (IQR: 115.31 – 695.18). Sixty-five percent of the foods were classified as having high sodium content according to Peruvian regulations, while 30% of the preparations had high sodium content, according to UK parameters. Most food sold and consumed away from home have high sodium content. It is essential to engage all stakeholders involved in food preparation for away-from-home consumption in order to raise awareness and involve them in the promotion of policies aimed at reducing sodium intake.

Keywords: Street food; Sodium; Fast Foods; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En muchos países, el consumo de sodio en la dieta supera la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2000 mg de sodio diarios, equivalente a 5000 mg de sal⁽¹⁾. Un ejemplo de esto se encuentra en Latinoamérica, donde el promedio del consumo de sodio es de 4130 mg al día⁽²⁾. Este elevado consumo de sodio es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y muerte prematura⁽¹⁾.

Citar como: Meza-Hernandez M, Durán-Galdo R, Torres-Schiaffino D, Saavedra-García L. Contenido de sodio en preparaciones de consumo frecuente fuera del hogar en tres zonas de Lima Metropolitana, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):340-7. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.12939>.

Correspondencia: Mayra Meza-Hernandez, mayra.meza@upch.pe

Recibido: 06/06/2023

Aprobado: 13/09/2023

En línea: 27/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

En países desarrollados, tanto los alimentos procesados y ultraprocesados, así como los alimentos preparados fuera del hogar, representan la principal fuente de sodio en la dieta⁽³⁾. Por el contrario, en los países en desarrollo las principales fuentes de sodio se circunscriben a la sal añadida en las preparaciones culinarias hechas en el hogar⁽⁴⁾. Sin embargo, como parte de la transición nutricional, el consumo de alimentos preparados fuera del hogar está incrementando. Por lo tanto, la preparación de alimentos de venta de ambulatoria cobra actualmente gran interés debido a que su consumo es muy frecuente y parte de la cultura gastronómica de estos países⁽⁵⁾.

En respuesta al incremento del consumo de sodio y sus consecuencias en la salud se han desarrollado diversas estrategias. Por ejemplo, en Perú se promulgó la Ley N.º 30021, «Ley de promoción de la alimentación saludable para niños, niñas y adolescentes» la cual establece parámetros para determinar el contenido alto de nutrientes como el sodio en alimentos procesados y ultraprocesados⁽⁶⁾. Así también, Reino Unido ha establecido parámetros para clasificar los alimentos procesados y ultraprocesados de acuerdo con el contenido de sal⁽⁷⁾. Sin embargo, no se han publicado reglamentaciones que busquen reducir el contenido de sodio en las preparaciones culinarias.

Conocer el contenido de sodio de los alimentos preparados y expendidos fuera del hogar ayudaría a plantear estrategias para el manejo y control de las enfermedades no transmisibles, específicamente las enfermedades cardiovasculares, involucrando a otros actores del sector culinario y autoridades de los gobiernos locales. Por tal motivo, el objetivo de este estudio fue determinar el contenido de sodio y en preparaciones expendidas en establecimientos de comida rápida, de comida tradicional y típica, y de venta ambulatória en Lima Metropolitana, así como la proporción de preparaciones que superan los parámetros para el contenido de sodio de la Ley peruana y la normativa inglesa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal para evaluar el contenido de sodio presente en las preparaciones de consumo frecuente fuera del hogar en tres zonas de Lima Metropolitana, Perú. En febrero del 2019, se formó un grupo de expertos conformado por cinco funcionarios de gobiernos locales, tres nutricionistas, un chef, cinco docentes universitarios y un representante de una cadena de restaurantes. Estos expertos identificaron las preparaciones frecuentemente consumidas fuera del hogar basándose en la experiencia adquirida en sus distintos ámbitos laborales relacionados al consumo, preparación, venta, estudio y fiscalización de alimentos. Se seleccionaron 20 tipos de preparaciones, se incluyeron aquellas de consumo frecuente por la población y que se encuentran incluidas en alguna de las tres categorías de alimentos considera-

MENSAJES CLAVE

Motivación para el estudio. El incremento del consumo de alimentos fuera del hogar, altos en nutrientes críticos asociados a enfermedades crónicas, hace relevante evaluar el contenido de sodio de estas preparaciones.

Principales hallazgos. La mediana del contenido de sodio en las preparaciones consumidas fuera del hogar supera los 400 mg/100 g, además el 65% del total de preparaciones tuvieron alto contenido de sodio según los parámetros de la Ley peruana N° 30021.

Implicancias. El alto contenido de sodio en las preparaciones evaluadas, sumado a su frecuente consumo, sugieren una elevada ingesta de este nutriente en la población y la necesidad de abordar esta problemática de salud pública.

dos en este estudio. Se excluyeron las bebidas, ya que su contenido de sodio es usualmente bajo. Las categorías se determinaron según el establecimiento en donde se expendían las preparaciones: preparaciones de cadenas de comida rápida (n=6), preparaciones de venta ambulatória (n=7) y preparaciones de establecimientos de venta de comida tradicional y típica (n=7) (Tabla 1)⁽⁸⁾.

La categorización se basó en un estudio argentino para definir los tipos de alimentos preparados fuera del hogar⁽⁸⁾. La *comida rápida* consiste en preparaciones culinarias de ágil y sistemática elaboración, vendidos en cafeterías, tiendas para llevar y cadenas de restaurantes, en algunos casos, cadenas de ámbito transnacional; las *preparaciones de venta ambulatória* son preparaciones elaboradas y expendidas en la calle por vendedores ambulantes; y las *preparaciones tradicionales y típicas* son usualmente elaboradas de forma manual en negocios pequeños o negocios familiares, expendidas en establecimientos formales, además de formar parte de la riqueza gastronómica del país y consumidas mayormente por la población local⁽⁸⁾.

El estudio se desarrolló entre los meses de marzo a julio del año 2019, en seis distritos de la ciudad de Lima Metropolitana de diferentes niveles socioeconómicos: uno en la zona norte (San Martín de Porres), cuatro en la zona centro (Cercado de Lima, San Miguel, Magdalena del Mar, Miraflores) y uno en la zona sur (Villa María del Triunfo). Estos distritos fueron seleccionados por la accesibilidad del equipo de investigación en términos de distancia. Cada tipo de preparación se recolectó en tres establecimientos diferentes, en tres fechas distintas y en cada fecha se recolectaron tres porciones. Cabe resaltar que algunos establecimientos ofrecen más de un tipo de las preparaciones incluidas en el estudio, entonces en dichos establecimientos se adquirió más de un tipo de preparación. Las tres porciones recolectadas se mezclaron en el laboratorio y se obtuvo una muestra por

Tabla 1. Preparaciones, ingredientes y mediana del contenido de sodio (mg) por cada 100 g de preparación analizada.

Categoría	Preparación	Ingredientes principales	Mediana del contenido de sodio (mg)/100 g de preparación (RIC)
Comida rápida	Pan con hamburguesa	Pan, hamburguesa, aceite	407,00 (111,78 - 536,40)
	Papas fritas	Papas, aceite vegetal, sal	375,58 (144,81 - 721,18)
	Pizza	Masa en base a harina, sal y levadura; los añadidos son queso, salsa de tomate y jamón inglés.	566,88 (461,00 - 675,62)
	Pollo Broaster (<i>Pollo frito</i>)	Pollo, aceite, sal, harina para empanizar	531,88 (369,14 - 789,90)
	Salchipapa (<i>Papas fritas con salchichas fritas</i>)	Papas, salchichas, aceite y sal	321,42 (113,55 - 795,67)
	Wrap	Tortilla de maíz, pollo frito y verduras frescas	623,57 (318,59 - 725,33)
Preparaciones de venta ambulatoria	Anticucho (<i>Trozos de corazón de res fritos a la parrilla</i>)	Corazón de res, ají panca, sal, pimienta, comino, ajos y vinagre	725,90 (418,82 - 908,23)
	Pop corn	Maíz pop corn, aceite vegetal y sal	240,84 (82,42 - 470,13)
	Pan con hamburguesa	Pan de yema, hamburguesa y aceite vegetal	583,95 (190,53 - 833,32)
	Pan con huevo frito	Pan, huevo, aceite vegetal y sal	359,81 (206,53 - 527,28)
	Pan con palta	Pan, palta (aguacate) y sal	270,60 (200,82 - 368,17)
	Pan con tortilla (<i>Tortilla: mezcla de huevo y salchichas</i>)	Pan, huevo, salchicha, aceite vegetal y sal	479,27 (321,44 - 631,45)
Preparaciones tradicionales y típicas	Chicharrón (<i>Carne de cerdo troceada y frita</i>)	Carne de cerdo, aceite y sal	786,15 (419,77 - 1356,77)
	Arroz chaufa (<i>Arroz salteado con pollo, huevo, salchicha y salsa de soja</i>)	Arroz, pollo, huevo, salchicha, salsa de soja, cebolla china (cebollín), aceite vegetal, ajo, kion (jengibre) y sal.	662,40 (399,63 - 932,34)
	Pollo a la brasa (<i>Pollo horneado con carbón</i>)	Pollo, cerveza, vinagre, sillao, ají panca, ajo, comino, orégano y comino	600,75 (393,58 - 849,24)
	Ceviche (<i>Pescado crudo cocido con limón</i>)	Pescado, jugo de limón, cebolla, ají y sal	633,47 (331,13 - 865,51)
	Tallarín saltado (<i>Pasta salteada con pollo y verduras</i>)	Pasta (tallarín), pollo, verduras, salsa de soja, aceite vegetal y sal	454,44 (375,56 - 542,41)
	Caldo de gallina	Fideos de trigo, gallina, huevo, papa, cebolla china (cebollín), cancha serrana (maíz frito con aceite y sal) y sal.	273,25 (210,62 - 722,02)
	Tamales	Maíz, manteca vegetal, ají amarillo, pollo, aceituna, ajo	418,62 (369,64 - 528,14)
	Papa a la huancaína (<i>Papa cocida acompañada de salsa a base de galleta, leche y ají amarillo</i>)	Papa, ají amarillo, queso, leche, galleta, aceituna, aceite y sal.	256,64 (74,25 - 342,00)

RIC: rango intercuartílico

cada día de recolección, resultando tres muestras por cada establecimiento y por ende nueve muestras por cada preparación (Figura 1).

Las preparaciones fueron adquiridas sin guarniciones ni acompañamientos, así también el equipo de investigación se aseguró que, en cada fecha de recolección, cada muestra recogida este conformada de los mismos componentes base, por ejemplo, el pan con palta siempre debía llevar: pan, palta y sal. Luego de adquirida cada muestra se retiró todo tipo de empaque y partes no comestibles, se procedió a pesar y fotografiar cada porción, la cual debía tener un peso neto mínimo de 100 g para asegurar una cantidad de muestra suficiente para los análisis químicos. Cada porción se registró con un código único en una ficha, detallando la fecha y el lugar de recolección. Una vez codificadas, cada una de las 3 porciones adquiridas en la misma fecha y lugar fueron colocadas en una bolsa hermética y rotuladas con el código correspondiente para luego ser trasladada al laboratorio en contenedores isotérmicos el mismo día que fueron adquiridas.

El contenido de sodio en las muestras se obtuvo mediante espectroscopía de absorción atómica (Método AACC 40-71)⁽⁹⁾. Previamente se determinó el contenido de humedad bajo la normativa NON-116-SSA1(1994)⁽¹⁰⁾ y el de cenizas bajo la normativa NMX-F607-NORMEX (2013)⁽¹¹⁾, los cuales fueron

desarrollados por el equipo del laboratorio ALS Global, Perú. Este proceso fue estandarizado según el Programa de Rondas Interlaboratorio de Análisis de Alimentos (PRIDAA). El análisis de cada muestra adquirida se realizó por duplicado, obteniendo así 18 valores por cada preparación.

Ante la falta de regulaciones o parámetros para el contenido de sodio en preparaciones culinarias, se comparó el contenido de sodio con los parámetros establecidos en la segunda fase de implementación de Ley Peruana N° 30021, los cuales se establecieron para regular las bebidas y alimentos procesados y ultraprocesados; considerando como alto contenido de sodio cuando el alimento supera los 400 mg por cada 100 g⁽⁶⁾. Adicionalmente, como comparación adicional, se usaron los niveles indicados en la Guía de Etiquetado Nutricional Frontal de Alimentos Envasados del Reino Unido, la misma que clasifica a los alimentos sólidos envasados como bajo (≤ 120 mg/100 g), medio (> 120 mg y ≤ 600 mg/100 g) y alto (> 600 mg/100 g)⁽⁷⁾.

Las variables continuas fueron descritas según su distribución (mediana, rangos intercuartiles [RIC]) y de manera visual a través de diagramas de violín. Las variables categóricas fueron agrupadas según el contenido de sodio, indicando los porcentajes en cada categoría. Se utilizó el paquete

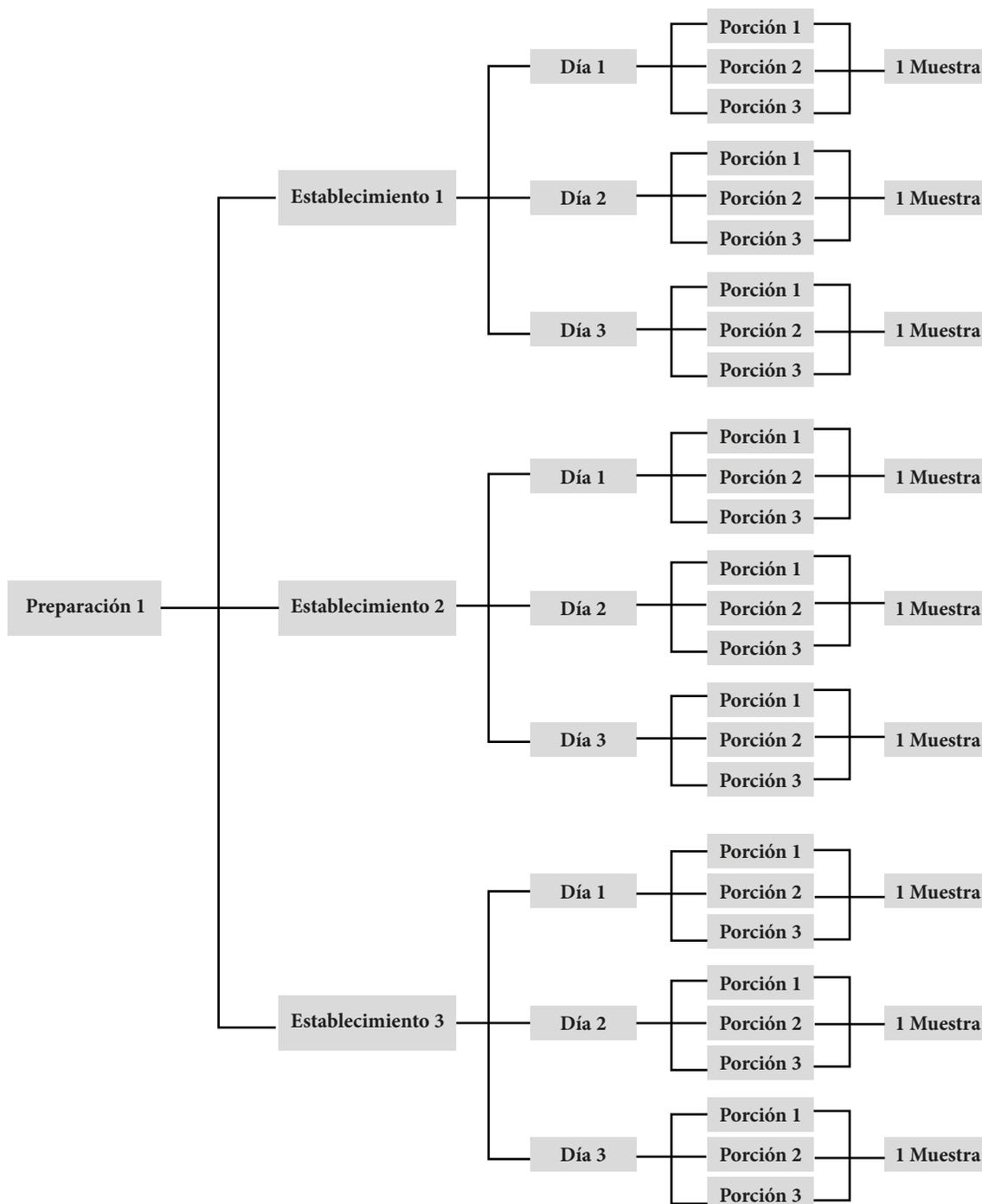


Figura 1. Recolección de muestras por cada preparación.

estadístico Stata v.15 (Stata Corp., College Station, TX, US).

RESULTADOS

Según las categorías de alimentos, la mediana del contenido de sodio fue 471,06 mg/100 g (RIC: 115,31 - 695,18) en la comida rápida, 471,37 mg/100 g (RIQ: 76,04 - 765,39) en las preparaciones tradicionales y típicas y 492,36 mg/100 g

(RIQ: 83,93 - 918,78) en las de venta ambulatoria, la mediana del contenido de sodio por cada preparación se puede observar en la Tabla 1.

En el caso de las comidas rápidas, el *wrap* fue la preparación con mayor contenido de sodio mientras que la *salchipapa* tuvo el menor contenido. La preparación con mayor contenido de sodio entre las preparaciones tradicionales y típicas fue el arroz *chaufa*, mientras que la de menor con-

tenido fue la papa a la huancaína. Con relación a las preparaciones de venta ambulatória, la preparación con mayor contenido de sodio fue el chicharrón (carne de cerdo frita) y la preparación con menor contenido fue el *pop corn*. Se encontró que la hamburguesa categorizada como comida rápida presenta menor contenido de sodio que la que se categoriza como preparación de venta ambulatória (Figura 2).

Con relación a la comparación con los puntos de corte establecidos en la Ley Peruana N° 30021, el 65% (13/20) del total de preparaciones fue clasificada como altas en sodio (400 mg/100 g), de acuerdo con los parámetros de la segunda fase de la implementación de la Ley. Las proporciones de preparaciones que superan los niveles establecidos en la Ley Peruana, según cada categoría, fueron 71% (5/7) para las preparaciones tradicionales y típicas, 67% (4/6) para la

comida rápida, 57% (4/7) para las preparaciones de venta ambulatória (Figura 3).

Respecto a los parámetros establecidos por el Reino Unido (8), el 30% (6/20) de las preparaciones tuvo alto contenido de sodio y el 70% (14/20) mediano contenido de sodio, mientras que ninguna preparación calificó como bajo contenido de sodio. El 42,9% (3/7) de las preparaciones tradicionales y típicas presentó alto contenido de sodio y el 57,1% (4/7) tuvo contenido medio. El 28,6% (2/7) de preparaciones de venta ambulatória presentó alto contenido de sodio y el 71,4% (5/7) tuvo contenido medio. Por último, el 16,7% (1/6) de comida rápida tuvo alto contenido de sodio y el 83,3% (5/6) tuvo contenido medio (Figura 4).

DISCUSIÓN

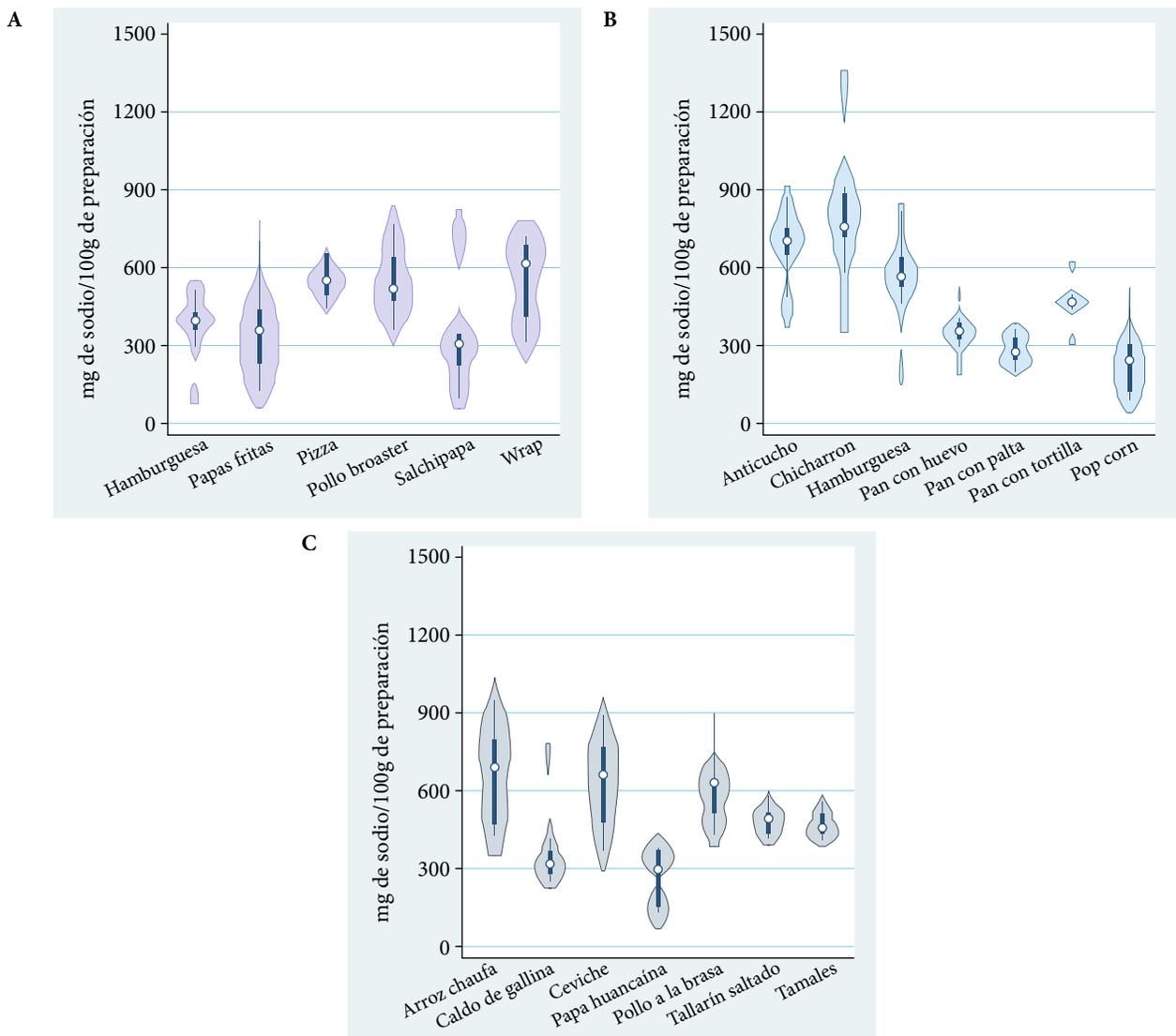


Figura 2. (a) Contenido de sodio por cada 100 gramos de preparaciones de establecimientos de comida rápida. (b) Contenido de sodio por cada 100 gramos de preparaciones de venta ambulatória. (c) Contenido de sodio por cada 100 gramos de preparaciones tradicionales y típicas.

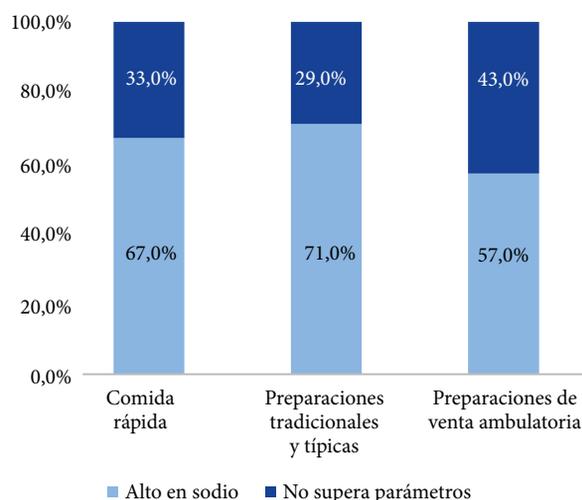


Figura 3. Proporción de preparaciones fuera del hogar Alto en sodio según el parámetro del contenido de sodio, por cada 100 g de alimentos sólidos, establecido en la segunda fase de la Ley Peruana N° 30021.

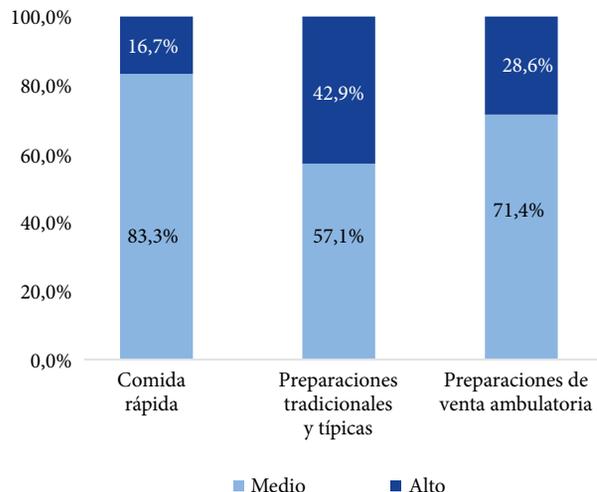


Figura 4. Proporción de preparaciones fuera del hogar con bajo, medio y alto contenido de sodio según parámetros para el contenido de sodio por cada 100 g de alimento establecido por el Reino Unido. Ninguna preparación presentó valores considerados como nivel bajo.

El contenido de sodio en los alimentos preparados fuera del hogar no ha sido evaluado en la mayoría de los países de renta baja y media, a pesar de su alta disponibilidad y consumo frecuente. El presente estudio buscó evaluar el contenido de este mineral en preparaciones expandidas en tres zonas de Lima Metropolitana. Nuestros resultados señalan una alta variabilidad pues se encontró gran amplitud en los rangos de cada preparación. Muchas de estas preparaciones, consumidas comúnmente por la población de Lima Metropolitana contienen altos niveles de sodio según los parámetros establecidos por la Ley peruana N° 30021 y las Guías del Reino Unido.

Es relevante considerar que muchos de estos alimentos se consumen en cantidades que superan los 100 g, que ha sido la medida para estandarizar y presentar los resultados. Por ejemplo, un *wrap* puede pesar un poco más de 200 g, con lo cual el contenido de sodio podría estar alrededor de los 1500 mg por porción, equivalente a 75% de la recomendación diaria de ingesta de sodio de la OMS (1). Por ello, además de los niveles de sodio descritos para cantidades de 100 g que permite una comparación entre las preparaciones estudiadas, es necesario tomar en cuenta el tamaño de las porciones usualmente consumidas para tener una mejor aproximación de su aporte de sodio a la dieta. En Argentina, se encontró que el contenido de sodio en la porción estándar del pollo con ensalada provenientes de establecimientos de comida rápida superó la recomendación diaria de la OMS (8). En México, se ha reportado que los tacos pueden aportar casi 500 mg de sodio por día, un equivalente a casi el 25% de la recomendación (12).

Otra variable que puede incrementar el aporte de sodio de estos alimentos es la frecuencia con la que son consumidos. En

Argentina, se encontraron contenidos de sodio similares a los encontrados en este estudio (>500 mg de sodio/100 g de alimento) en las tres categorías de preparaciones evaluadas, aunque con preparaciones distintas. Adicionalmente, en dicho estudio se evaluó la frecuencia de consumo de alimentos fuera del hogar, y los resultados mostraron un consumo de entre 4 a 6 veces por semana y en ocasiones más de una vez por día (8), por lo que el aporte de sodio proveniente de estos alimentos puede ser incluso muy superior a lo recomendado debido a la frecuencia de consumo.

El rango del contenido de sodio fue amplio entre las preparaciones de una misma categoría, pero también dentro de una misma preparación. Esto se podría explicar porque cada establecimiento puede tener un modo de preparación distinto, y a la vez, el resultado sugiere que sería factible que las recetas se reformulen para disminuir la cantidad de sodio. Esta amplia variabilidad en el contenido de sodio también ha sido reportada en otros estudios. Por ejemplo, en Costa Rica, una investigación donde se analizaron preparaciones expandidas en establecimientos de comida rápida encontró que entre los restaurantes que ofrecen preparaciones a base de pollo, el contenido de sodio en las preparaciones fluctúa desde menos de 1000 mg/100 g hasta 2700 mg/100 g (13). Coincidentemente, en el presente estudio se encontró que el pollo *broaster* de restaurantes de comida rápida es una de las preparaciones con un rango más amplio de contenido de sodio.

Una de las principales fortalezas del estudio es que la metodología para determinar el contenido de sodio fue objetiva, a partir del análisis químico proximal de alimentos y no mediante técnicas indirectas como la declaración de la composición nutricional. Adicionalmente se muestrearon repetidamente las preparaciones en fechas distintas en los

puntos de venta seleccionados, lo cual permitió capturar con mayor precisión el contenido de sodio de los alimentos. Por otro lado, este estudio resulta novedoso, pues son pocas investigaciones en Latinoamérica que han evaluado el contenido de sodio en alimentos expendidos de forma ambulatoria, reconociendo que algunas de las preparaciones estudiadas forman parte de la identidad gastronómica y son parte del consumo habitual de gran parte de la población.

Dentro de las limitaciones de este estudio debemos señalar que solo se seleccionaron veinte de la gran variedad de preparaciones existentes y estas no fueron representativas de toda Lima Metropolitana, esto ante la falta de un registro oficial y de acceso público de todos los establecimientos que expenden alimentos en Lima Metropolitana, incluyendo los puestos de venta ambulatoria. Por ello, buscamos mayor diversidad en el método de preparación y llevamos a cabo el muestreo en distritos con diferente nivel socioeconómico. Consideramos que otra limitación estuvo relacionada a la selección de las preparaciones más consumidas, debido a que estas fueron seleccionadas por un panel de expertos; además, la categorización de los tipos de comida se basó en un estudio previo de otro país de la región, debido a la ausencia de definiciones objetivas y a la falta de información a nivel nacional o local sobre las preparaciones de venta fuera del hogar más consumidas por la población. En consecuencia, es necesario considerar que los resultados son válidos para la muestra estudiada y que es recomendable estandarizar la clasificación de los alimentos para generar estudios comparables. Finalmente, ante la no existencia de parámetros establecidos para categorizar el contenido de sodio dentro de los alimentos preparados fuera del hogar, se usó como referencia la normativa vigente nacional e internacional para productos procesados y ultraprocesados. Si bien los parámetros usados no han sido establecidos para el tipo de alimentos analizados en este estudio, sirven como un referente para categorizar y comparar las preparaciones según contenido de sodio ante la ausencia de parámetros específicos, como también sucedió en otro estudio de la región⁽⁸⁾, y no debe asumirse que son necesariamente los óptimos, por lo que sería ideal que se realicen estudios para establecer los puntos de corte para estos alimentos, ya que son cada vez más consumidos.

En conclusión, en el presente estudio encontramos que la mediana del contenido de sodio en cada categoría de alimentos superó los 400 mg de sodio por cada 100 g de alimento. Además, la mayoría de las preparaciones analizadas son con-

sideradas altas en sodio según los parámetros de la Ley peruana N° 30021. Estos resultados evidencian una alerta para las autoridades sanitarias del país y los actores directamente involucrados con la preparación y expendio de preparaciones de alimentos. Es conocido que el consumo de alimentos fuera del hogar es una práctica habitual que forma parte de la cultura peruana, así como en América Latina⁽⁵⁾; por ello, es fundamental desarrollar intervenciones enfocadas en la prevención y el cambio de hábitos, de preferencia estrategias participativas, diseñadas en conjunto con los actores clave, para evitar que estas medidas generen rechazo en la población^(14,15). En el marco de la Política Nacional Multisectorial de Salud que busca mejorar hábitos, conductas y estilos de vida saludables de los peruanos⁽¹⁶⁾, la implementación de políticas y programas enfocados en la reducción del contenido de sodio de alimentos expendidos fuera del hogar pueden generar beneficios en salud. Estas iniciativas deben surgir en base a la evidencia actual⁽¹⁷⁾ y futuras investigaciones que consideren una mayor variedad de preparaciones a nivel nacional, para generar datos útiles a las autoridades y así ampliar el conocimiento sobre la frecuencia de consumo de alimentos fuera del hogar pues es inminente la tendencia a un mayor consumo de estos.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE

Roles según CRediT. MMH: Metodología, investigación, curaduría de datos, Redacción – borrador original, Redacción - Revisión y edición, visualización, Administración del proyecto y Supervisión. RDG: Redacción – borrador original, Redacción - Revisión y edición. DTS: Redacción – borrador original, Redacción - Revisión y edición. LSG: Conceptualización, Metodología, investigación, curaduría de datos, Redacción – borrador original, Redacción - Revisión y edición, Visualización, Administración del proyecto, Supervisión y Adquisición de fondos.

Agradecimientos. Nuestro agradecimiento al Centro de Investigación para el Desarrollo Internacional (IDRC), a Adriana Blanco-Metzler y Marielos Montero del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Así también agradecemos al laboratorio ALS Global, Perú.

Financiamiento. Centro internacional de investigaciones para el desarrollo de Canadá (IDRC, por sus siglas en inglés), Proyecto IDRC 108167.

Conflictos de interés. Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

1. Organización Panamericana de la Salud. Cuidate con la Sal, América. Guía para la acción en las Américas [Internet] OPS/OMS; 2012 [citado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. el 28 de Octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/cuidate-con-sal-america-guia-para-accion-americanas>.
2. Carrillo-Larco RM, Bernabe-Ortiz A. Sodium and Salt Consumption in Latin America and the Caribbean: A Systematic-Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies and Surveys. *Nutrients*. febrero de 2020;12(2):556. doi: [10.3390/nu12020556](https://doi.org/10.3390/nu12020556).
3. Harnack L, Cogswell M, Shikany J, Gardner C, Gillespie C, Loria C, et al. Sources of Sodium in US Adults From 3 Geographic Regions. *Circulation*. 2017 May 9;135(19):1775-1783. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024446](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024446).
4. Bhat S, Marklund M, Henry M, Appel L, Croft K, Neal B, et al. A Systematic Review of the Sources of Dietary Salt Around the World.

- Adv Nutr. 2020 May 1;11(3):677-686. doi: [10.1093/advances/nmz134](https://doi.org/10.1093/advances/nmz134).
5. Popkin BM, Reardon T. Obesity and the food system transformation in Latin America. *Obes Rev.* 2018;19(8):1028-64. doi: [10.1111/obr.12694](https://doi.org/10.1111/obr.12694).
 6. Congreso de la República. Ley de promoción de la alimentación saludable para niños, niñas y adolescentes [Internet]. LEY No 30021. Lima; 2013 [citado el 28 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://leyes.congreso.gob.pe/Documentos/Leyes/30021.pdf>.
 7. Department of Health, Food Standards Agency, and Devolved Administrations in Scotland, Northern Ireland, and Wales. Guide to Creating a Front of Pack (FoP) Nutrition Label for Pre-Packed Products Sold through Retail Outlets [Internet]. 2016 [citado el 28 de Octubre del 2022]; Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/566251/FoP_Nutrition_labelling_UK_guidance.pdf.
 8. Calliope SR, Samman NC. Sodium Content in Commonly Consumed Foods and Its Contribution to the Daily Intake. *Nutrients.* 2020;12(1):34. doi: [10.3390/nu12010034](https://doi.org/10.3390/nu12010034).
 9. AACC Approved Methods of Analysis. 11th ed. St Paul, USA: AACC International; 2010 [citado el 28 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cerealsgrains.org/resources/Methods/Pages/40InorganicConstituents.aspx>.
 10. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana Bienes y servicios. Determinación de humedad en alimentos por tratamiento térmico. Método por arena o gasa. NOM-116-SSA1-1994. Publicado el 15 de agosto de 1994. Diario Oficial de la Federación N° 8. Disponible en <https://www.fao.org/faolex/results/details/es/c/LEX-FAOC013501/>.
 11. Secretaría de Economía. Norma Mexicana Alimentos - Determinación de Cenizas en Alimentos-Método de Prueba NMX-F-607-NORMEX-2020. Diario Oficial de la Federación. Disponible en https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5641716&fecha=01/02/2022#gsc.tab=0.
 12. Colin-Ramirez E, Espinosa-Cuevas Á, Miranda-Alatraste PV, Tovar-Villagas VI, Arcand J, Correa-Rotter R. Food Sources of Sodium Intake in an Adult Mexican Population: A Sub-Analysis of the SALMEX Study. *Nutrients.* 2017;9(8):810. doi: [10.3390/nu9080810](https://doi.org/10.3390/nu9080810).
 13. Heredia-Blonval K, Blanco-Metzler A, Montero-Campos M, Dunford EK. The salt content of products from popular fast-food chains in Costa Rica. *Appetite.* 2014 Dec;83:173-177. doi: [10.1016/j.appet.2014.08.027](https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.08.027).
 14. Bernabe-Ortiz A, Sal y Rosas VG, Ponce-Lucero V, Cárdenas MK, Carrillo-Larco RM, Diez-Canseco F, et al. Effect of salt substitution on community-wide blood pressure and hypertension incidence. *Nat Med.* 2020;26(3):374-8. doi: [10.1038/s41591-020-0754-2](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0754-2).
 15. Saavedra-García L, Sosa-Zevallos V, Diez-Canseco F, Miranda JJ, Bernabe-Ortiz A. Reducing salt in bread: a quasi-experimental feasibility study in a bakery in Lima, Peru. *Public Health Nutr.* 2016;19(6):976-82. doi: [10.1017/S1368980015001597](https://doi.org/10.1017/S1368980015001597).
 16. Ministerio de Salud. Política Nacional Multisectorial de Salud al 2030 [Internet]. Lima: MINSA; 2020 [citado el 28 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/1127209-politica-nacional-multisectorial-de-salud-al-2030>.
 17. Organización Mundial de la Salud. SHAKE the salt habit [Internet]. Geveva: OMS; 2016 [citado el 28 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-NMH-PND-16.4>.

ORIGINAL BREVE

GENOTIPOS DE VIRULENCIA DE *Helicobacter pylori* Y SU ASOCIACIÓN CON LESIONES PRECURSORAS DE MALIGNIDAD GÁSTRICA Y PARÁMETROS HISTOLÓGICOS EN PACIENTES COLOMBIANOS

Claudia Acosta-Astaiza^{1,a}, Alexis López-Sandoval^{1,b}, Juan Bonilla-Chaves^{1,b}, Anyi Valdes-Valdes^{1,c}, William Romo-Romero^{2,d}

¹ Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

² Hospital Susana López de Valencia, Popayán, Colombia

^a PhD en Ciencias Ambientales; ^b biólogo; ^c magister en Biología; ^d medico especialista en Cirugía y Endoscopia Digestiva.

RESUMEN

Se determinó la presencia de los genotipos de virulencia de *Helicobacter pylori* y su asociación con las lesiones precursoras de malignidad gástrica y parámetros histológicos en pacientes con síntomas de dispepsia del suroccidente de Colombia. Se realizó reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la caracterización genética de *vacA*, *cagA*, *babA2* y *sabA*. Se empleó la prueba de chi cuadrado o Fischer para evaluar la asociación de cada genotipo sobre el desenlace clínico. En los pacientes con lesiones precursoras de malignidad gástrica se encontró que el 86,3% presentaron el genotipo *vacA* s1/m1, el 68,1% *cagA*+ y los genotipos *babA2*+ y *sabA*+ con el 68,8% y 55,8%, respectivamente. También, se demostró la asociación entre los genotipos de virulencia y el grado severo de infiltración de células polimorfonucleares. Además, se encontró una asociación entre la combinación de los genes *vacA/cagA*, *vacA/sabA* y *babA2/sabA*. Este estudio proporciona evidencia acerca de la asociación de los genotipos de virulencia del *H. pylori* y la inflamación gástrica en pacientes infectados.

Palabras claves: *Helicobacter pylori*; Gastritis; Adhesinas Bacterianas; Factores de Virulencia, Inflamación (fuente: DeCS BIREME).

Citar como: Acosta-Astaiza C, López-Sandoval A, Bonilla-Chaves J, Valdes-Valdes A, Romo-Romero W. Genotipos de virulencia de *Helicobacter pylori* y su asociación con lesiones precursoras de malignidad gástrica y parámetros histológicos en pacientes colombianos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):348-53. doi: 10.17843/rpmesp.2023.403.12858.

Correspondencia: Claudia Patricia Acosta Astaiza; cpacostaastaiza@gmail.com

Recibido: 05/05/2023

Aprobado: 13/09/2023

En línea: 26/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

Helicobacter pylori VIRULENCE GENOTYPES AND THEIR RELATIONSHIP WITH PRECURSOR LESIONS OF GASTRIC MALIGNANCY AND HISTOLOGICAL PARAMETERS IN INFECTED PATIENTS IN COLOMBIA

ABSTRACT

The aim of this research was to determine the presence of *Helicobacter pylori* virulence genotypes and their association with precursor lesions of gastric malignancy and histological parameters in patients with dyspepsia symptoms in southwestern Colombia. Polymerase chain reaction (PCR) was used for the genetic characterization of *vacA*, *cagA*, *babA2* and *sabA*. The chi-square or Fischer test were used to evaluate the association between each genotype and the clinical outcome. We found that 86.3% of the patients with precursor lesions of gastric malignancy presented the *vacA* s1/m1 genotype, 68.1% had the *cagA*+ genotype and 68.8% and 55.8% had the *babA2*+ and *sabA*+ genotypes, respectively. Our results show association between virulence genotypes and severe degree of polymorphonuclear cell infiltration. In addition, we found an association between the combination of *vacA/cagA*, *vacA/sabA* and *babA2/sabA* genes. This study provides evidence about the association of *H. pylori* virulence genotypes and gastric inflammation in infected patients.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Gastritis; Bacterial Adhesins; Virulence Factors; Inflammation (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una condición altamente prevalente y significativa en Colombia; sin embargo, no todos los pacientes infectados desarrollan enfermedades graves como gastritis atrófica, metaplasia intestinal y adenocarcinoma gástrico⁽¹⁾. Esta

variabilidad en la gravedad de la enfermedad y el riesgo de malignidad sugiere que factores genéticos y de virulencia de *H. pylori*, junto con las respuestas del huésped, desempeñan un papel crítico en la patogénesis de estas enfermedades ⁽¹⁾.

El gen *vacA* de *H. pylori* es altamente polimórfico, y sus diferentes variantes se han vinculado con distintos niveles de actividad de citotoxina vacuolizante, lo que puede influir en los resultados clínicos e histopatológicos en pacientes infectados ^(2,3). Asimismo, el gen *cagA* se destaca como otro factor importante de virulencia de *H. pylori*, y las cepas que portan el genotipo *cagA+* están relacionadas con un incremento de la inflamación de la mucosa gástrica, la proliferación celular y la aparición de lesiones precancerosas gástricas ⁽⁴⁾.

Los genes de adhesión *babA* y *sabA*, desempeñan un papel esencial en las primeras etapas del proceso de infección e inflamación inducido por *H. pylori*. Estos genes permiten que la bacteria se adhiera a la mucosa gástrica, dando inicio al proceso de colonización. La evidencia sugiere que estos genes no sólo están implicados en la colonización inicial, sino que también desempeñan una función crucial en el desarrollo de enfermedades graves al participar en la inducción de la respuesta inmunológica ⁽⁵⁾. El gen *babA*, se une a los antígenos de Lewis B, facilitando la colonización inicial, mientras que el gen *sabA* se une a los antígenos Sialil Lewis X, lo que es relevante en el proceso de adherencia a la mucosa gástrica inflamada ⁽⁶⁾. Al igual que *babA* y *sabA*, los genes *vacA* y *cagA* contribuyen a la expresión y liberación de interleuquina 8 (IL-8), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 α y (MIP)-1 β por parte de los neutrófilos, estos factores de virulencia de *H. pylori* están asociados con una mayor infiltración de neutrófilos polimorfonucleares en áreas de atrofia y metaplasia intestinal ⁽⁷⁾.

La comprensión de la relación entre la diversidad genética de *H. pylori* y la respuesta inmunológica del huésped en el contexto de los genes de virulencia es esencial para develar las bases moleculares de las enfermedades gástricas asociadas con esta bacteria. Esto es fundamental para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento más precisas y efectivas. En este sentido, en el presente estudio se propone investigar la asociación entre la variabilidad de los genes de virulencia *cagA*, *vacA*, *babA* y *sabA* de *H. pylori* con las lesiones precursoras de malignidad gástrica y los parámetros histológicos en pacientes colombianos.

EL ESTUDIO

Población de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 290 pacientes que asistieron por consulta externa a la Unidad de Gastroenterología del Hospital Susana López de Valencia de la ciudad de Popayán (ubicada en el suroccidente de Colombia), entre febrero y diciembre del 2022. La muestra se seleccionó por conveniencia e incluyó pacientes mayores de 18 años con

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. La alta prevalencia local de *H. pylori* y su diversidad genética son factores clave para el desarrollo de patologías gástricas. Conocer los genotipos virulentos de *H. pylori* y su asociación con lesiones precursoras gástricas, así como parámetros histológicos, podría mejorar la comprensión de su patogenia y gravedad de las enfermedades relacionadas.

Principales hallazgos. El genotipo *vacA* s1/m1 fue mayor en sujetos con lesiones precursoras gástricas. La alta infiltración de células polimorfonucleares se asocia con *vacA* s1/m1, *cagA+*, *babA2+*, *sabA+*.

Implicancias. Se sugiere que los genotipos de *H. pylori* influyen en la inflamación gástrica, aportando al pronóstico temprano de lesiones preneoplásicas gástricas.

síntomas de dispepsia y remitidos a endoscopia gástrica durante el último año. Se excluyeron pacientes con tratamiento previo de infección para *H. pylori* con antibióticos o sales de bismuto. Los pacientes se dividieron en dos grupos: con gastritis crónica y con lesiones precursoras de malignidad gástrica (gastritis atrófica y metaplasia intestinal).

Toma de biopsias gástricas e histopatología

Se tomaron cinco muestras correspondientes a dos biopsias de antro (curvatura mayor y menor), dos de cuerpo (curvatura mayor y menor) y una biopsia de incisura *angularis*. Las biopsias se fijaron en formol tamponado y fueron coloreadas con las tinciones de hematoxilina-eosina y Giemsa. El análisis histopatológico de cada muestra lo realizó un patólogo experimentado. Se emplearon escalas visuales análogas de acuerdo al sistema de Sydney ⁽⁸⁾. Se evaluó la presencia de actividad inflamatoria (inflamación por neutrófilos polimorfonucleares) y la presencia de gastritis crónica, gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Adicionalmente, fueron tomadas dos muestras de antro y cuerpo para análisis molecular de *H. pylori*.

Detección de los genes *vacA*, *cagA*, *babA2* y *sabA* de *H. pylori*

Los estudios de genotipificación bacteriana fueron realizados a partir de la extracción del ADN de las biopsias, utilizando el kit de extracción Wizard Genomic DNA Purification (Promega®, Madison, WI, USA) y siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las muestras de ADN extraídas fueron almacenadas a -30 °C hasta su uso. La calidad del ADN se determinó por medio de la relación de absorbancia A260/A280 usando un espectrofotómetro NanoDrop 2000™ Thermo Scientific®. Las pruebas fueron llevadas a cabo por biólogos en el Laboratorio de Genética Humana de la Universidad del Cauca.

Para la amplificación de los genes, se utilizó el kit QIA-GEN Multiplex PCR® utilizando los siguientes cebadores: *vacA* (VAI-F- ATGGAAATACAACAAACACAC; VAI-R- CTGC-TTGAATGCGCAAAC; VAG-F-CAATCTGTCCAATCAAGCGAG; VAG-R- GCGTCAAAATAATTCCAAGG) y *cagA* (*cagA*-F-GATAACAGGCAAGCTTTTGAGG; *cagA*-R- CT-GCAAAAGATTGTTTGGCAGA), las condiciones de amplificación fueron estandarizadas a partir de lo sugerido por el fabricante del kit. Los genes *babA2* (*babA2*-F- CCAAAAC-GAAACAAAAGCGT; *babA2*-R-GCTTGTGTAAAAGC-CGTTCGT) y *sabA* (*sabA*-F- TTTTGTGCTACGCTCGCTTC; *sabA*-R-ACCGAAGTGATAACGGCTTG) se evaluaron mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) convencional según lo sugerido por Yadegar *et al.* (9). Las cepas de *H. pylori* NCTC-11637, NCTC-11638 y el aislado clínico 3062 fueron facilitadas por el Instituto Nacional de Cancerología como controles positivos. Los productos de amplificación fueron teñidos con 3 µL de EZ-visión (AMRESCO®) y se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,5% a 80 voltios por una hora, visualizados mediante transiluminador UV con una longitud de onda de 254/365 nm y se compararon con controles positivos y negativos. Se realizaron pruebas piloto para verificar la calidad de los reactivos y kits de extracción, además se verificó la calibración previa de los equipos de laboratorio.

Variable dependiente e independiente

Como variables dependientes se incluyeron a las lesiones precursoras de malignidad gástrica, que engloba la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal, y a los parámetros histológicos, como el grado de infiltración de células polimorfonucleares y el grado de atrofia. Cada una de estas variables histológicas se categorizó en cuatro niveles de severidad: ninguna, leve, moderada y severa. Las variables independientes abarcaron los genotipos de virulencia de *H. pylori*, que incluyeron *vacA*, *cagA*, *babA* y *sabA*, siendo su unidad de medición la presencia (+) o ausencia (-).

Covariables

Se analizaron otras variables sociodemográficas como la edad en años, que se categorizó en tres grupos (18-40 años, 41-60 años y ≥ 61 años); sexo (hombres y mujeres); ingreso como la remuneración mínima vital (RMV) donde < 1 RMV significa menor a un sueldo mínimo vital y ≥ 1 RMV significa mayor o igual a un sueldo mínimo vital); lugar de procedencia (urbano y rural); nivel educativo de los pacientes (ninguno, primaria, secundaria y educación superior).

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron tabuladas utilizando frecuencias absolutas y relativas. Se empleó la prueba de chi cuadrado o Fisher para comparar los genotipos de virulencia de *H. pylori* con las LPMG y parámetros histológicos. Se empleó el software SPSS versión 25. Las variables categóricas

se presentan como proporciones y frecuencias absolutas. Se usó el coeficiente de correlación de Cramer para determinar el grado de asociación entre los genotipos. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Aspectos éticos

Los participantes aceptaron su participación y firmaron el consentimiento informado. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética para la Investigación Científica de la Universidad del Cauca. Acta 6.1-1.25/5 del 23 enero del 2022.

HALLAZGOS

Características de la población

La presente investigación tuvo la participación de 290 pacientes. Entre las principales características demográficas, destacó que el grupo de edad comprendido entre los 41 y 60 años prevaleció, representando un 45,2% de la muestra. Además, se observó una marcada predominancia del género femenino, que constituyó el 73,8% de los participantes. Es importante mencionar que un notable porcentaje de la población estudiada tenía ingresos mensuales inferiores al salario mínimo, alcanzando un 87,9%. Respecto a la procedencia geográfica, se evidenció que el 61,7% de los pacientes provenían de entornos rurales. En cuanto al nivel educativo, se observó que la educación primaria fue la más común, abarcando al 57,2% de la población (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las características sociodemográficas de la población de estudio.

Características	Total n=290 (%)
Edad	
18-40 años	88 (30,3)
41-60 años	131 (45,2)
≥ 61 años	71 (24,5)
Sexo	
Hombres	76 (26,2)
Mujeres	214 (73,8)
Ingreso	
<1 RMV	255 (87,9)
≥1 RMV	35 (12,1)
Procedencia	
Urbano	111 (38,3)
Rural	179 (61,7)
Nivel Educativo	
Ninguno	6 (2,1)
Primaria	166 (57,2)
Secundaria	70 (24,1)
Educación superior	48 (16,6)

RMV: remuneración mínima vital; < 1 RMV significa menor a un sueldo mínimo vital; ≥ 1 RMV significa mayor o igual a un sueldo mínimo vital

Genotipos *vacA*, *cagA*, *babA* y *sabA* y lesiones precursoras de malignidad gástrica

De la población total, 217 fueron positivos para *H. pylori* por diagnóstico molecular de los cuales el 63,6% de los sujetos tenía lesiones precursoras de malignidad gástrica (LPMG) y el 36,4% presentaba gastritis crónica (GC). Se encontró que la presencia de los genotipos de virulencia *vacA* s1/m1 y *cagA*+ fueron más frecuentes en los pacientes con LPMG con 86,3% y 68,1%, respectivamente. El genotipo *vacA* s2/m2 fue más frecuente en pacientes con gastritis crónica. La frecuencia de los genotipos *babA*2+ y *sabA*+ fue mayor en la población con LPMG con 68,8% y 55,8%, respectivamente, aunque no hubo diferencias significativas entre los pacientes con GC y los pacientes con LPMG ($p>0,05$) (Tabla 2). Adicionalmente, se evaluó el grado de asociación de los genes entre sí. Se evidenció una correlación significativa entre la presencia del gen *vacA* y los genes *cagA* y *sabA* con grado de asociación media ($V_{vacA/cagA} = 0,359$, $V_{vacA/sabA} = 0,332$), al igual que entre los genes *sabA/babA*2 ($V_{sabA/babA2} = 0,506$), sin embargo, no se encontró correlación entre los demás genes (Tabla 3).

Genotipos *vacA*, *cagA*, *babA* y *sabA* y parámetros histológicos

Considerando la importancia de los diferentes genotipos de virulencia de *H. pylori* sobre los parámetros histológicos, se determinó que la combinación alélica del gen *vacA* s1/m1, los genotipos *cagA*+, *babA*2+ y *sabA*+ se encuentran estrechamente relacionados con la actividad inflamatoria, específicamente, con el grado severo de infiltración de células polimorfonucleares ($p<0,05$). Además, se evaluó la relación entre los genotipos de virulencia bacteriana y el grado de

atrofia gástrica, encontrándose una relación significativa entre la presencia del genotipo *cagA*+ y la ocurrencia de atrofia gástrica en su forma más severa ($p<0,05$). Otros genotipos no mostraron relación con el grado de atrofia (Tabla 4).

DISCUSIÓN

En este estudio analizamos la presencia de los genotipos *vacA*, *cagA*, *babA* y *sabA* de *Helicobacter pylori* y su asociación con las lesiones precursoras de malignidad gástrica y parámetros histológicos en pacientes infectados del suroccidente de Colombia. Se encontró que los genotipos s1/m1 del gen *vacA* y *cagA*+ fueron más frecuentes en los pacientes con LPMG, siendo similar a lo reportado por estudios previos en Colombia^(10,11). Este hallazgo sugiere que en la población de estudio existe una alta frecuencia de cepas bacterianas más virulentas que podrían aumentar el riesgo de enfermedades gastrointestinales. En otras partes del mundo, la distribución de los alelos s1 y m1 se ha asociado con enfermedades como gastritis atrófica, metaplasia intestinal y alto riesgo de cáncer gástrico⁽¹²⁾. Se encontró una relación entre los genes de virulencia *vacA* con los genes *cagA* y *sabA*, lo que sugiere que estos genes podrían actuar sinérgicamente para aumentar la inflamación gástrica y el riesgo de desarrollar LPMG. El estudio actual encontró una frecuencia mayor de los genotipos *babA*2+ y *sabA*+ en LPMG, aunque no hubo una asociación significativa. Sin embargo, algunos estudios en otros países han descrito que las cepas *babA*2+ y *sabA*+ se relacionan con mayor riesgo de desarrollar atrofia, metaplasia intestinal y cáncer gástrico^(13,14). Las diferencias entre poblaciones pueden deberse al pequeño tamaño de la muestra para cada población, a la heterogeneidad entre los estudios y a factores geográficos.

Tabla 2. Relación de los genotipos *cagA*, *vacA*, *babA*2 y *sabA* de *H. pylori* con las lesiones precursoras de malignidad gástrica.

Genotipos	Total n=217 n (%)	GC n=79 n (%)	LPMG n=138 n (%)	Valor de p ^a
<i>cagA</i> -	78 (35,9)	34 (43)	44 (31,9)	0,099
<i>cagA</i> +	139 (64,1)	45 (57)	94 (68,1)	
<i>babA</i> -	60 (27,6)	17 (21,5)	43 (31,2)	0,127
<i>babA</i> +	157 (72,4)	62 (78,5)	95 (68,8)	
<i>sabA</i> -	93 (42,9)	32 (40,5)	61 (44,2)	0,596
<i>sabA</i> +	124 (57,1)	47 (59,5)	77 (55,8)	
<i>vacA</i>				
<i>s1/m1</i>	177 (81,6)	58 (73,4)	119 (86,3)	0,110
<i>s1/m2</i>	8 (3,7)	4 (5,1)	4 (2,9)	
<i>s2/m2</i>	15 (6,9)	9 (11,4)	6 (4,3)	
Coinfección	17 (7,8)	8 (10,1)	9 (6,5)	

^a Valor de p calculado con la prueba chi cuadrado.

GC: gastritis crónica. LPMG: lesiones precursoras de malignidad gástrica.

Tabla 3. Relación entre los genotipos de *H. pylori*.

Genotipos	Grado de asociación ^a	Valor de p
<i>cagA-babA</i>	0,138	0,428 ^b
<i>cagA-sabA</i>	0,128	0,601 ^b
<i>cagA-vacA</i>	0,359	0,001 ^c
<i>sabA-babA</i>	0,506	0,001 ^b
<i>sabA-vacA</i>	0,332	0,001 ^c
<i>babA-vacA</i>	0,177	0,152 ^c

^aGrado de asociación calculado con el coeficiente de correlación de Cramer.

^b Valor de p calculado con la prueba de chi cuadrado.

^c Valor de p calculado con la prueba exacta de Fisher.

Este estudio es el más reciente en explorar la relación entre los genotipos de virulencia de *H. pylori* y los parámetros histológicos en una población colombiana. Un reporte previo en Colombia señaló que las cepas con los genotipos *vacA* s1 y m1 están estrechamente asociadas con cambios en la histología gástrica, mientras que la infiltración de neutrófilos, la metaplasia intestinal y la atrofia son significativamente mayores en casos positivos para el gen *babA2* en comparación con los casos *babA2* negativos ⁽¹⁵⁾. En otros estudios realizados en diferentes países, se ha encontrado que la actividad inflamatoria es más pronunciada en pacientes infectados con cepas que albergan todas las variantes virulentas de *H. pylori* (*vacA* s1m1/*cagA*+/*babA2*+) ⁽¹⁶⁾. También, se ha encontrado que la colonización con factores de virulencia como *cagA*+, *iceA1*- y *oipA*+ se correlaciona significativamente con una alta infiltración de células polimorfonucleares, mientras que la colonización con *cagA*+, *babA2*+ y *oipA*+ está fuertemente relacionada con puntuaciones más altas de infiltración de células mononucleares ⁽¹⁾.

Los anteriores hallazgos son consistentes con lo encontrado en nuestro estudio.

La infección por *H. pylori* causa una inflamación local en la mucosa gástrica debido a la migración e infiltración de células inmunitarias, lo que conduce a la progresión de la enfermedad. Las proteínas *cagA* y *vacA* producidas por *H. pylori* estimulan una respuesta proinflamatoria que conduce a la inflamación gástrica. La producción de IL-8 atrae células inmunitarias para infiltrarse en el sitio de la infección, lo que favorece un estado inflamatorio persistente ^(7,17). Este hecho puede explicar porque en nuestro estudio el estado positivo de *cagA* y *vacA* se relaciona con la infiltración de células polimorfonucleares. El genotipo *sabA*+ también está relacionado con la inducción de la respuesta inflamatoria que conduce al desarrollo de enfermedades gástricas. Las cepas de *H. pylori* *sabA* positivas estimulan la activación de neutrófilos causando daño epitelial gástrico ⁽⁵⁾. En nuestra población de estudio se encontró una alta infiltración de células polimorfonucleares en pacientes con el genotipo *sabA*+. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios que muestran la relación entre la expresión *sabA* y la inflamación gástrica ⁽¹⁸⁾.

Al analizar los genes de adhesión *babA* y *sabA*, así como los genes *vacA* y *cagA*, podemos ampliar la evidencia sobre su papel en la colonización inicial, la inducción de respuestas inmunológicas y la posterior progresión de lesiones gástricas. Esta investigación contribuirá a llenar el vacío de conocimiento en la población colombiana y puede tener un impacto significativo en la salud pública al identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar enfermedades gástricas graves. Los resultados de este estudio podrían proporcionar información valiosa para orientar estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento efectivo en pacientes con infección por *H. pylori* en Colombia y, posiblemente, en otras poblaciones con características genéticas similares.

Tabla 4. Relación entre los genotipos de virulencia de *H. pylori* y los parámetros histológicos.

Parámetros	Infiltración células polimorfonucleares				Valor de p	Atrofia				Valor de p
	Ninguna n=52 n (%)	Leve n=41 n (%)	Moderada n=64 n (%)	Severa n=60 n (%)		Ninguna n=81 n (%)	Leve n=51 n (%)	Moderada n=59 n (%)	Severa n=26 n (%)	
<i>cagA</i> -	29 (55,8)	14 (34,1)	9 (14,1)	26 (43,3)	0,001 ^a	34 (42,0)	8 (15,7)	24 (40,7)	12 (46,2)	0,007 ^a
<i>cagA</i> +	23 (44,2)	27 (65,9)	55 (85,9)	34 (56,7)		47 (58,0)	43 (84,3)	35 (59,3)	14 (53,8)	
<i>babA2</i> -	43 (82,7)	4 (9,8)	6 (9,4)	7 (11,7)	0,001 ^a	18 (22,2)	15 (29,4)	23 (39)	4 (15,4)	0,071 ^a
<i>babA2</i> +	9 (17,3)	37 (90,2)	58 (90,6)	53 (88,3)		63 (77,8)	36 (70,6)	36 (61)	22 (84,6)	
<i>sabA</i> -	49 (94,2)	5 (12,2)	14 (21,9)	25 (41,7)	0,001 ^a	33 (40,7)	19 (37,3)	33 (55,9)	8 (30,8)	0,091 ^a
<i>sabA</i> +	3 (5,8)	36 (87,8)	50 (78,1)	35 (58,3)		48 (59,3)	32 (62,7)	26 (44,1)	18 (69,2)	
s1/m1	40 (76,9)	28 (68,3)	58 (90,6)	51 (85)	0,001 ^b	60 (74,1)	44 (86,3)	53 (89,8)	20 (76,9)	0,055 ^b
s1/m2	0 (0,0)	4 (9,8)	1 (1,6)	3 (5)		4 (4,9)	1 (2,0)	1 (1,7)	2 (7,7)	
Coinfección	11 (21,2)	1 (2,4)	1 (1,6)	4 (6,7)		8 (9,9)	1 (2,0)	4 (6,8)	4 (15,4)	
s2/m2	1 (1,9)	8 (19,5)	4 (6,2)	2 (3,3)		9 (11,1)	5 (9,7)	1 (1,7)	0	

^a Valor de p calculado con la prueba de chi cuadrado.

^b Valor de p calculado con la prueba exacta de Fisher.

Las limitaciones del presente estudio radican en el número pequeño de pacientes involucrados. Además, no se investigaron otros factores de virulencia de *H. pylori* que podrían estar ejerciendo un rol en mecanismos asociados con el desarrollo de lesiones precursoras de malignidad gástrica.

En conclusión, nuestros hallazgos muestran una alta frecuencia del genotipo *vacA s1/m1* de *H. pylori* en una población colombiana y la actividad citotóxica de este genotipo se podría potenciar con otros factores bacterianos de *H. pylori* como la presencia de los genotipos *cagA+* y *sabA+*. La combinación alélica *vacA s1/m1* se relaciona con otros factores bacterianos de *H. pylori* como la presencia de los genotipos *cagA+* y *sabA+*. Este estudio muestra una relación entre los genotipos de virulencia estudiados y el grado de infiltración de células polimorfonucleares, las cuales juegan un papel importante en la actividad inflamatoria, lo que podría incrementar la progresión de lesiones precursoras de malignidad gástrica. Se necesitan más estudios complementarios, incluyendo controles negativos de *H. pylori* para fortalecer esta hipótesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shahini Shams Abadi M, Ashrafi-Dehkordi K, Ahmadi R, Rahimian G, Mirzaei Y, Fereidani R, et al. Frequency of virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori* and their correlation with clinical outcome and histological parameters in infected patients. *Heliyon*. 2021;7(7):e07610. doi: [10.1016/j.amjms.2020.07.030](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.030).
- González-Vázquez R, Córdova-Espinoza MG, Escamilla-Gutiérrez A, Morales-Méndez I, Ochoa-Pérez SA, Armendáriz-Toledano F, et al. Frecuencia de genes de virulencia en infecciones mixtas con cepas de *Helicobacter pylori* de una población mexicana. *Rev de Gastroenterol Mex*. 2016;81(1):11-20. doi: [10.1016/j.rgm.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.rgm.2015.10.001).
- Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Mohammadi S, Zahri S, Bakhti FS, Feizi F, et al. Relevance of *Helicobacter pylori vacA 3'-end Region Polymorphism* to Gastric Cancer. *Helicobacter*. 2016;21(4):305-16. doi: [10.1111/hel.12284](https://doi.org/10.1111/hel.12284).
- Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, et al. *Helicobacter pylori* virulence factors—mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. *Cells*. 2021;10(1):27. doi: [10.3390/cells10010027](https://doi.org/10.3390/cells10010027).
- Doohan D, Rezkitha YAA, Waskito LA, Yamaoka Y, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori BabA-SabA* key roles in the adherence phase: the synergic mechanism for successful colonization and disease development. *Toxins*. 2021;13(7):485. doi: [10.3390/toxins13070485](https://doi.org/10.3390/toxins13070485).
- Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):1-9. doi: [10.1186/s12929-018-0466-9](https://doi.org/10.1186/s12929-018-0466-9).
- Gobert AP, Wilson KT. Induction and Regulation of the Innate Immune response in *Helicobacter pylori* Infection. *CMGH Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(5):1347-1363. doi: [10.1016/j.jcmgh.2022.01.022](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.01.022).
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-81. doi: [10.1097/0000478-199610000-00001](https://doi.org/10.1097/0000478-199610000-00001).
- Yadegar A, Mobarez AM, Alebouyeh M, Mirzaei T, Kwok T, Zali MR. Clinical relevance of *cagI* gene and virulence genotypes with disease outcomes in a *Helicobacter pylori* infected population from Iran. *World J Microbiol Biotechnol*. 2014;30(9):2481-90. doi: [10.1007/s11274-014-1673-5](https://doi.org/10.1007/s11274-014-1673-5).
- Carlosama-Rosero YH, Bolaños-Bravo H, Sierra-Tórres CH, Rosero EA. Asociación de los genotipos *cagA*, *vacA* e *IceA* de *H. pylori* con la gastritis crónica y folicular en una población colombiana con alto riesgo de cáncer gástrico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(2):158-64. doi: [10.1016/j.rgm.2018.03.004](https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.03.004).
- Martínez Leyva L, Montero González T de J, Piñol Jiménez FN, Palomino Besada A, Miranda Gómez O, Días Morejón D. Relación de los genotipos *CagA/VacA* del *Helicobacter pylori* con lesiones precursoras de cáncer gástrico. *Rev Cub Med Mil*. 2021;50(1):e0210729.
- Abdi E, Latifi-Navid S, Latifi-Navid H, Safarnejad B. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin genotypes and preneoplastic lesions or gastric cancer risk: a meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(4):734-44. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):734-44. doi: [10.1111/jgh.13256](https://doi.org/10.1111/jgh.13256).
- Kpoghonou MA, Wang J, Wang T, Jin G. Association of *Helicobacter pylori babA2* gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1-7. doi: [10.1186/s12885-020-06962-7](https://doi.org/10.1186/s12885-020-06962-7).
- Yanai A, Maeda S, Hikiba Y, Shibata W, Ohmae T, Hirata Y, et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori sabA* genotype in Japanese clinical isolates. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(12):2228-32. doi: [10.1111/j.1440-1746.2007.04831.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04831.x).
- Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori oipA* in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology*. 2002;123(2):414-24. doi: [10.1053/gast.2002.34781](https://doi.org/10.1053/gast.2002.34781).
- Zambon CE, Navaglia F, Basso D, Rugge M, Plebani M. *Helicobacter pylori babA2*, *cagA*, and *s1 vacA* genes work synergistically in causing intestinal metaplasia. *J Clin Pathol*. 2003;56(4):287-91. doi: [10.1136/jcp.56.4.287](https://doi.org/10.1136/jcp.56.4.287).
- Gobert AP, Wilson KT. Human and *Helicobacter pylori* interactions determine the outcome of gastric diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:27-52. doi: [10.1007/978-3-319-50520-6_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_2).
- Petersson C, Forsberg M, Aspholm M, Olfat FO, Forslund T, Borén T, et al. *Helicobacter pylori SabA* adhesin evokes a strong inflammatory response in human neutrophils which is down-regulated by the neutrophil-activating protein. *Med Microbiol Immunol*. 2006;195(4):195-206. doi: [10.1007/s00430-006-0018-x](https://doi.org/10.1007/s00430-006-0018-x).

SECCIÓN ESPECIAL

PRIORIDADES NACIONALES DE INVESTIGACIÓN EN SALUD BUCAL, PERÚ 2022-2026: PROCESO, EXPERIENCIAS Y PERSPECTIVAS

Adriana Echevarria-Goche ^{1,a}, Gilmer Solis-Sánchez ^{1,b},
Lesly V. Tuesta-Orbe ^{2,b}, Christian Andamayo-Flores ^{2,b}, Margot Vidal-Anzardo ^{1,c}

¹ Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

² Ministerio de Salud, Lima, Perú.

^a Cirujano dentista, maestro en Ciencias en Investigación Epidemiológica; ^b cirujano dentista; ^c médico cirujano, maestra en Epidemiología Clínica.

RESUMEN

El Instituto Nacional de Salud, ha llevado a cabo por primera vez el proceso de identificación de Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal a cargo de la Subdirección de Investigación y Laboratorios de Enfermedades No Transmisibles del Centro Nacional de Salud Pública con la asesoría técnica de la Dirección de Investigación e Innovación en Salud y en coordinación con la Dirección Ejecutiva de Salud Bucal de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud mediante metodología participativa de tres actores claves: investigadores/especialistas, expertos y decisores. El objetivo de este artículo es describir el proceso seguido para la identificación de estas prioridades, el cual comprendió cinco fases: i) identificación de objetivos estratégicos del MINSA, ii) identificación de necesidades de investigación en salud bucal, iii) revisión por expertos y valoración de las necesidades según criterios, iv) priorización (valoración de la lista de prioridades según calificación) y v) presentación de las prioridades. Como resultado se obtuvieron las 12 prioridades que posteriormente fueron aprobadas por Resolución Ministerial N.º 262-2022/MINSA, con un periodo de vigencia 2022-2026. Además, se brindaron recomendaciones para futuros procesos.

Palabras clave: Prioridades de Investigación; Investigación en Sistemas de Salud Pública; Investigación Participativa Basada en la Comunidad; Política Nacional de Salud; Política de Investigación en Salud; Prioridades en Salud; Investigación Dental; Salud Bucal; Perú (Fuente: DeCS BIREME).

NATIONAL PRIORITIES FOR ORAL HEALTH RESEARCH, PERU 2022-2026: PROCESS, EXPERIENCES AND PERSPECTIVES

ABSTRACT

The National Institute of Health has, for the first time, identified National Priorities for Oral Health Research, this process was carried out by the Subdirector of Research and Laboratories of Noncommunicable Diseases of the National Center for Public Health with the technical advice of the Directorate of Research and Innovation in Health and in coordination with the Executive Directorate of Oral Health of the General Directorate of Strategic Interventions in Public Health of the Ministry of Health, using a participatory methodology with three key actors: researchers/specialists, experts and decision-makers. This article aims to describe the process used to identify these priorities, which consisted of five phases: i) identification of the strategic objectives of the Ministry of Health, ii) identification of needs in oral health research, iii) review by experts and assessment of needs according to criteria and v) presentation of the priorities. As a result, 12 priorities were obtained, which were subsequently approved by Ministerial Resolution No. 262-2022/MINSA, for a period of 2022-2026. In addition, we provide recommendations for future processes.

Keywords: Research Priorities; Public Health Systems Research; Community-Based Participatory Research; National Health Policy; Health Research Policy; Health Priorities; Dental Research; Oral Health; Peru (Source: MeSH NLM).

Citar como: Echevarria-Goche A, Solis-Sánchez G, Tuesta-Orbe LV, Andamayo-Flores C, Vidal-Anzardo M. Prioridades nacionales de investigación en salud bucal, Perú 2022-2026: proceso, experiencias y perspectivas. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):354-63. doi: [10.17843/rpmesp.2023.403.12082](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.12082).

Correspondencia: Adriana Stephany Echevarria Goche; echevarria.goche@gmail.com

Recibido: 06/09/2022
Aprobado: 21/06/2023
En línea: 28/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

El artículo 14 de la Constitución Política del Perú insta como deber del Estado «promover el desarrollo científico y tecnológico del país» ⁽¹⁾, y en esa misma línea, el numeral XV del

Título Preliminar de la Ley N.º 26842, Ley General de Salud, establece que «el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, así como la formación, capacitación y entrenamiento de recursos humanos para el cuidado de la salud»⁽²⁾; de lo que se interpreta que el avance de la ciencia proviene de la educación y la investigación, las cuales son pilares para el desarrollo de la sociedad y el Estado garantiza su promoción.

El Ministerio de Salud (MINSA), como organismo del poder ejecutivo⁽³⁾ tiene la misión de «proteger la dignidad personal promoviendo la salud, previniendo las enfermedades y garantizando la atención integral de salud de todos los habitantes del país, proponiendo y conduciendo los lineamientos de las políticas sanitarias en concertación con todos los sectores públicos y los actores sociales»⁽⁴⁾. A partir del 2013 con la publicación del Decreto Legislativo N.º 1161, que aprueba la Ley de Organización y Funciones del MINSA, se establece la incorporación de la investigación y tecnología en salud bajo el ámbito de su competencia⁽⁵⁾.

Asimismo, el Instituto Nacional de Salud (INS) tiene como visión, «ser una institución moderna, dinámica y líder a nivel nacional e internacional en la generación, desarrollo y transferencia de tecnologías y conocimientos científicos en investigación biomédica [...]»⁽⁶⁾. En ese marco, es que el INS lidera el desarrollo del proceso para la identificación de prioridades de investigación a nivel nacional, con el objetivo de generar el conocimiento en el campo de la salud pública a fin de orientar la formulación, implementación y evaluación de las políticas e intervenciones que destinen los recursos para la atención de problemas sanitarios priorizados debido a que los recursos en nuestro país son limitados⁽⁷⁾.

La finalidad del presente artículo es describir el proceso seguido por la Subdirección de Investigación y Laboratorios de Enfermedades No Transmisibles (SUDENT) del Centro Nacional de Salud Pública (CNSP), con la asesoría técnica de la Dirección de Investigación e Innovación en Salud (DIIS) y en coordinación con la Dirección Ejecutiva de Salud Bucal de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del MINSA, para la identificación de las prioridades en investigación Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal; así como brindar recomendaciones para futuros procesos.

PROCESOS PREVIOS

Históricamente en el Perú, se han desarrollado experiencias para identificar las prioridades de investigación en salud desde 1974, cada una de ellas ha guiado las políticas sanitarias desde entonces. En la primera, el MINSA expresó la intención de apoyar a los institutos de salud para las investigaciones; en la segunda (1983-1984) se desarrolló el Plan Nacional de Acción para alcanzar «salud para todos en el

año 2000»; en la tercera (1991-1994), el Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (CONCYTEC) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) trabajaron cuatro temas prioritarios y canalizaron recursos disponibles; en la cuarta (1996-1997) la Comisión de Políticas de Investigación en Salud del MINSA identificó nuevas áreas temáticas elaborando 234 fichas de estudios; en la quinta (2001-2002) el INS define los lineamientos de investigación a través de un seminario-taller interno; y durante los años 2006-2007 en su sexta edición, según Cabezas *et al.*⁽⁸⁾, citado por la Dirección de Investigación e Innovación en Salud⁽⁹⁾, «el INS profundiza el alcance y la metodología de establecer prioridades de investigación» consolidando su metodología participativa.

En el 2009, se desarrolló por primera vez el proceso de identificación de prioridades regionales que establecieron las prioridades para el periodo 2010-2014 definiéndose en esa oportunidad a la «investigación en salud» como: «la producción de conocimiento que tiene por objeto el estudio de las condiciones de salud (en el nivel biológico, psicológico y social) de un individuo o población y de las respuestas de la sociedad para mejorarlas»⁽⁸⁾.

Para el 2014, se continúa el proceso comenzado en el 2009 con el desarrollo de talleres en las 24 regiones del Perú y Lima Metropolitana contando con la participación de autoridades regionales de salud, universidades públicas y privadas, entidades de investigación públicas y privadas, y otros sectores gubernamentales regionales convocados por el INS para establecer las Prioridades Nacionales de Investigación 2016-2021^(7,9), las cuales se vieron concretadas en el 2019, a través de la Resolución Ministerial N.º 658-2019/MINSA, que aprueba las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en Perú 2019-2023, identificándose los siguientes problemas sanitarios: i) Accidentes de tránsito; ii) Cáncer; iii) Enfermedades metabólicas y cardiovasculares; iv) Infecciones respiratorias y neumonía; v) Infecciones de transmisión sexual y VIH-SIDA; vi) Malnutrición y anemia; vii) Enfermedades metaxénicas y zoonóticas; viii) Salud ambiental y ocupacional; ix) Salud materna, perinatal y neonatal; y x) Salud mental⁽¹⁰⁾. Es importante mencionar que tal como consta en el documento del proceso de identificación de dichas Prioridades Nacionales de Investigación en Salud, uno de los problemas sanitarios identificados fue la «salud bucal»⁽¹¹⁾; sin embargo, dado que se priorizaron los problemas que obtuvieron mayor puntaje, la salud bucal no figuraba en la lista de priorización final.

En este escenario, la salud bucal requiere una revalorización que le permita una mayor atención en cuanto a la investigación en nuestro país luego de haber sido relegada durante décadas, justificando una identificación específica de las Prioridades de Investigación en Salud Bucal.

En el 2021, el Instituto Nacional de Salud, a través de la SUDENT del CNSP, incorporó a la salud bucal como área de trabajo, estableciendo el «Plan de Salud Bucal 2021-2023»,

que inició con la identificación de Prioridades Nacionales de Investigación de Salud Bucal 2021-2025, y cuyo proceso será narrado en este artículo ⁽¹²⁾. Esta priorización será fundamental para guiar el desarrollo de investigaciones costo-efectivas y con el cual se vislumbra la optimización del uso de los recursos económicos del país tomando como referencia el proceso previo ⁽⁷⁾.

EL PROCESO

La identificación de las Prioridades de Investigación en Salud Bucal que se desarrolló del 2 al 25 de junio del 2021 fue liderada por el equipo técnico de la SUDENT conformado por cuatro profesionales (un médico y tres cirujanos dentistas) quienes contaban con experiencia en investigación y formación académica en campos afines a Salud Pública, Epidemiología y/o Gestión de Servicios de Salud; asimismo, se contó con la asesoría del equipo técnico de la DIIS (oficina que ha liderado los procesos de Prioridades Nacionales de Investigación y ha validado la metodología durante la aplicación de este proceso de priorización de investigación), y trabajada en coordinación estrecha con el equipo técnico de la Dirección Ejecutiva de Salud Bucal (DSABU) de la DGIESP del MINSA. Las actividades se desarrollaron a través de talleres virtuales vía plataforma Zoom en base a metodología participativa adoptada de la «Guía para la identificación de Prioridades Regionales de Investigación en Salud» elaborada por la DIIS del INS ^(9,13).

Se establecieron tres actores claves considerando las siguientes características (Tabla 1):

1. Investigadores/especialistas, conformado por aquellos que cumplían al menos dos de las cuatro condiciones: i) ser investigador reconocido por el Registro Nacional Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica (RENACYT) (vía plataforma de DINA-CONCYTEC ⁽¹⁴⁾ a la fecha de descarga al 30 de marzo del 2021; ii) haber publicado dos o más artículos de investigación con relevancia en salud bucal (no se consideraron cartas al editor) en revistas por pares naciona-

les o internacionales; y posteriormente también se consideró: iii) ejercer docencia en universidad pública o privada; y iv) ser especialista en un área odontológica. Del listado de profesionales identificados que cumplían con las condiciones señaladas, el equipo técnico de la SUDENT logró tener acceso al número de teléfono y/o correo electrónico de 78 profesionales, medios que fueron empleados para establecer contacto mediante redes sociales, llamadas telefónicas y/o WhatsApp con la finalidad de convocarlos a participar del proceso; de los 78 profesionales contactados, se contó con la respuesta y aceptación de 46 (59,0%). Esta convocatoria fue realizada entre el 18 y el 28 de mayo del 2021.

2. Decisores, conformado por los tres integrantes del equipo de la Dirección Ejecutiva de Salud Bucal (por disponibilidad en algunas fases intervinieron 2) y los 29 Coordinadores del programa de salud bucal pertenecientes a las Direcciones Regionales de Salud (DIRESAS), Gerencias Regionales de Salud (GERESAS) y Dirección de Redes Integradas de Salud (DIRIS). El listado de los coordinadores del programa nacional salud bucal fue brindado por la DSABU, entidad que brindó el apoyo logístico para gestionar la convocatoria vía correo electrónico; dicha convocatoria se realizó entre el 18 y el 28 de mayo de 2021, contando con la respuesta y aceptación de todos los coordinadores, considerando un total de 32 decisores.

3. Expertos en Salud Bucal, conformados por Comité de Expertos *ad honorem* de la DSABU de la DGIESP mediante Resolución Ministerial N.º 571-2017/MINSA ⁽¹⁵⁾. DSABU proporcionó los contactos de los siete integrantes del referido comité, a quienes se les convocó mediante llamadas telefónicas y/o WhatsApp entre el 18 y el 28 de mayo del 2021. Luego de la convocatoria se contó con la respuesta y aceptación de tres expertos (42,9%).

A continuación, se describen las fases del proceso:

Fase 1. Identificación de objetivos estratégicos del MINSA

No existiendo un plan Nacional de Salud Bucal que tuviera objetivos estratégicos planteados, éstos fueron identificados

Tabla 1. Participantes del proceso de las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal.

Fases	Objetivos	Investigadores/ especialistas n=46	Decisores n=32	Expertos ^a n=7	Total
1	Identificación de los objetivos estratégicos del MINSA	-	2 ^b	-	2
2	Identificación de necesidades de investigación en salud bucal	39	-	-	39
3	Revisión por expertos y valoración de las necesidades según criterios				
3a	Revisión de las necesidades por expertos	-	3 ^b	3	6
3b	Valoración de las necesidades según criterios	28	14	1	43
4	Priorización (valoración de la lista de prioridades según calificación)	-	3 ^b	-	3
5	Presentación de las prioridades	11	29 ^c	1	41

^a Expertos conformados por la Resolución Ministerial N.º 571-2017/MINSA.

^b Miembros de la DSABU/MINSA.

^c Pertenecientes a 15 regiones.

por los miembros de la DSABU en base a los lineamientos de las políticas vigentes del MINSA, con la orientación metodológica del equipo del INS como se señala en la Tabla 2.

Fase 2. Identificación de necesidades de investigación en salud bucal

Esta fase fue ejecutada en dos etapas:

Primera Etapa. Identificación inicial

En esta etapa participaron 39 de los 46 investigadores/especialistas (84,8%), señalados en los actores clave, quienes elaboraron la formulación inicial de necesidades de investigación; cabe precisar que entre los 39 participantes se cubrió la totalidad de especialidades odontológicas ⁽¹⁶⁾, con lo cual se contó con propuestas desde diferentes posiciones, las que se complementaron entre sí. Como resultado de esta etapa se obtuvo un total de 220 necesidades de investigación propuestas (Material suplementario).

Segunda Etapa. Clasificación y agrupamiento

En esta etapa, los cuatro integrantes del equipo de la SUDENT realizaron todos los procedimientos bajo consenso, como la estandarización de la redacción de las propuestas iniciales, en base de cinco tipos de investigación (a. Investigaciones para medición de la magnitud y distribución de problemas de salud, b. Investigación para el entendimiento de diversas causas o determinantes del problema de salud, c. Investigaciones de desarrollo de soluciones o intervenciones que ayuden a prevenir y/o mitigar problemas de salud, d. Investigaciones para realizar el traslado de las soluciones o evidencia en políticas prácticas y productos, e. Investigaciones de evaluación del impacto de soluciones o intervenciones) ^(9,17); otrosí reclasificaron las 220 necesidades según objetivos estratégicos al cual realmente pertenecían y depuró las duplicadas. También se reformuló la redacción de dichas necesidades, obteniendo así un segundo listado de 32 que posteriormente fueron agrupadas en 18 necesidades propuestas (Material suplementario).

Fase 3. Revisión por expertos y valoración de las necesidades según criterio

Realizada en dos etapas:

Primera Etapa. Revisión de las necesidades por expertos

Los tres expertos revisaron y plantearon adecuaciones en la

redacción de algunas de las necesidades propuestas, e incorporaron un par de necesidades por ser de impacto en la salud pública: «i) Desarrollar estudios que evalúen el impacto de enfermedades emergentes/reemergentes relacionados a la salud bucal; y ii) Estudios de prevalencia de complicaciones relacionadas a recepción o ausencia de tratamiento». El producto obtenido fue el listado definitivo de las necesidades de investigación en salud bucal.

Segunda etapa. Valoración de las necesidades según criterios.

Una vez obtenida la lista de 20 necesidades de investigación, ésta fue calificada por los participantes distribuidos en los tres grupos de actores claves, debido a aspectos de disponibilidad de los actores, no se pudo contar con la totalidad de ellos (Tabla 1). Dicha calificación fue realizada considerando los criterios y escala de valoración planteada en la Guía Metodológica de la DIIS (Tabla 3), los puntajes obtenidos (Tabla 4) permitieron generar un listado ordinal descendente independiente de las necesidades de investigación por cada objetivo estratégico.

Fase 4. Priorización (valoración de la lista de prioridades según calificación)

En esta fase participaron el equipo técnico de la SUDENT y la DSABU, quienes, por consenso, luego de revisar las calificaciones de las necesidades (Tabla 4), decidieron realizar modificaciones que afectaron el objetivo 2:

Eliminar la necesidad 3 (desarrollo y evaluación de programas para la salud bucal en población vulnerable) porque se encontraba contenida en la necesidad 2 de dicho objetivo (desarrollo y evaluación de programas de prevención y promoción en salud bucal por curso de vida).

Reagrupar la necesidad de investigación 5 (desarrollar y evaluar la eficacia de intervenciones relacionadas a salud bucal) y 8 (estudios experimentales *in vitro* y/o ensayos clínicos relacionados a salud bucal), la cual fue valorada en último lugar (Tabla 4); sin embargo, fueron consideradas para la reagrupación dada su relevancia y nivel metodológico, por lo que finalmente la redacción fue «desarrollar estudios experimentales y/o de evaluación de eficacia de intervenciones relacionadas a salud bucal».

Tras las modificaciones planteadas, se seleccionaron las cuatro primeras necesidades de investigación por cada objetivo, obteniendo así el listado final de 12 prioridades de investigación (Tabla 5).

Tabla 2. Objetivos estratégicos para la identificación y determinación de Prioridades de Investigación en Salud Bucal 2021-2025.

#	Objetivos estratégicos
1	Desarrollar un sistema epidemiológico de morbilidad y factores asociados en salud bucal, para sustento normativo y toma de decisiones según curso de vida
2	Establecer intervenciones para la prevención, control, tratamiento de patologías bucales enfocado en la persona, familia y comunidad que impactan en la calidad de vida
3	Fortalecer los procesos de gestión para la implementación de acciones de mejora en las intervenciones de salud bucal

Tabla 3. Criterios y escala de valoración para la calificación de las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud ^(9,17).

Criterios	Escala de valoración
Brecha de conocimiento: necesidad de generar conocimiento para acortar la distancia entre la situación actual y lo que debería ser, se considera brecha cuanto menos estudiado se encuentra el tema	1 = muy bajo 2 = bajo
Factibilidad: posibilidad de investigar desde el punto de vista político, técnico, financiero y operativo (disponibilidad de recursos necesarios, y/o se puede acceder a ellos a través de convenios, alianzas u otros mecanismos)	3 = medio 4 = alto
Efectos o consecuencias: impacto que se obtendrían para la población en general y para el sistema de salud	5 = muy alto

Fase 5. Presentación de las prioridades

La SUDENT presentó a los actores claves del proceso (investigadores/especialistas, expertos y decisores) el listado final de las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal; tras lo cual se realizaron los procedimientos administrativos bilaterales entre el INS y el MINSA para su aprobación, y posteriormente se oficializó mediante Resolución Ministerial N.º 262-2022/MINSA con fecha 30 de marzo de 2022 considerando una vigencia para el periodo 2022-2026 ⁽¹⁸⁾, con un horizonte de cinco años al igual que en los procesos previos ^(10,19,20). Durante el evento de presentación realizado el 25 de junio del 2021 no se pudo contar con la participación de la totalidad de actores por aspectos de disponibilidad horaria; sin embargo, en el caso de las regiones de Junín, Ica y Loreto, se contó con representantes conectados de manera adicional al coordinador de la estrategia de salud bucal, concurriendo así 29 participantes de 15 regiones (Tabla 1).

RESULTADOS Y COMPARATIVAS

Las prioridades de Investigación son definidas desde el INS como «necesidades de investigación priorizadas en base a los problemas sanitarios que más afectan a la población y que requieren de respuestas efectivas eficientes» ⁽²¹⁾. Esta importante labor ha sido desarrollada por el INS en varias oportunidades, de cuales se han materializado en Resoluciones Ministeriales como la Resolución Ministerial N.º 262-2022/MINSA ⁽¹⁸⁾ que aprueba las «Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal» (Tabla 5), que son materia de este artículo.

El Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial de los Estados Unidos, conocido como NIDCR, ha elaborado su Plan Estratégico 2021-2026, basado en cuatro principios guía y cinco prioridades estratégicas con sus respectivos objetivos ⁽²²⁾. De igual modo, el Instituto Nacional para la Investigación en Salud (NIHR) de Inglaterra ha establecido las 10 prioridades de salud bucodental ⁽²³⁾. Al revisar los objetivos del plan y las preguntas identificadas por la comunidad inglesa, se encontró similitudes en algunas de ellas y las prioridades identificadas en Perú ⁽¹⁸⁾; siendo la principal diferencia de ambos procesos y el nuestro, los participantes. Este proceso se efectuó con la participación de investigadores/especialistas, decisores y expertos (no hubo participación de la sociedad civil); mientras que en

EE.UU. participaron diversos organismos relacionados a la comunidad científica, agencias federales y la industria; y en Inglaterra participaron el grupo NIHR en colaboración con las escuelas de odontología y la salud pública de Inglaterra para identificar las preguntas no respondidas relacionadas a la investigación sobre salud bucodental de los pacientes, del público, cuidadores y profesionales de la salud bucal.

Por otra parte, en Irán, país en desarrollo como el nuestro, el estudio de identificación de prioridades del 2018, encontró 171 tópicos en seis áreas relacionadas a la Salud Bucal, obteniéndose en su proceso 44 tópicos sobre el «cuidado clínico dental y tratamiento», 37 tópicos en «salud y prevención», 19 tópicos en «promoción de la salud y educación», 37 tópicos en «manejo de la prestación de la atención dental», 16 tópicos en «políticas y sus requerimientos» y 18 tópicos en «materiales dentales, equipamiento y tecnologías» ⁽²⁴⁾, tópicos que coinciden en su gran mayoría con los identificados en el Perú ⁽¹⁸⁾.

En Latinoamérica, Brasil consideró a la salud bucal en su Agenda Nacional de Prioridades de Investigación en Salud en el 2015, cuya subagenda, coincide con las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal de Perú en los tópicos referentes a epidemiología, factores de riesgo, desarrollo del sistema epidemiológico, desarrollo de estrategias para la promoción de salud bucal, innovaciones para los tratamientos y oferta de servicios de salud bucal ⁽²⁵⁾.

Las Prioridades de Investigación en Salud Bucal identificadas en Perú son afines a las prioridades de investigación para el fortalecimiento de la Acción de Salud Global para la Salud Bucal; las cuales, tienen su origen en las brechas de conocimiento en: i)Epidemiología y sistemas de información de salud para la vigilancia de las condiciones orales; ii)Colección, armonización y evaluación rigurosa de la evidencia para la equidad en la prevención y tratamiento de las condiciones orales; y iii)Estrategias para brindar calidad esencial en el cuidado de la salud bucal sin dificultades financieras ⁽²⁶⁾.

IMPACTO ESPERADO

La situación de la salud bucal en el Perú constituye un problema de salud pública, dado que ocupa el segundo lugar de las 10 principales causas de morbilidad en el Perú en las tres regiones naturales (costa, sierra y selva) ⁽²⁷⁾ y la emergencia

Tabla 4. Sumatoria de Calificación de las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal por objetivo estratégico.

#	Objetivos estratégicos	#	Necesidades de investigación	Sumatoria de calificación
1	Desarrollar un sistema epidemiológico de morbilidad y factores asociados en Salud Bucal, para sustento normativo y toma de decisiones según curso de vida.	1	Desarrollar estudios epidemiológicos descriptivos de las condiciones y enfermedades del sistema estomatognático por curso de vida.	535
		2	Estudios para identificar determinantes y factores asociados a patologías bucales según curso de vida.	504
		3	Estudios que asocien enfermedades sistémicas y no transmisibles con la prevalencia e incidencia de patologías bucales.	504
		4	Estudios de prevalencia de complicaciones relacionadas a recepción o ausencia de tratamiento odontológico.	491
2	Establecer intervenciones para la prevención, control, tratamiento y mantenimiento de patologías bucales que impactan en la calidad de vida, enfocado en la persona, familia y comunidad.	1	Desarrollo de Innovaciones y/o Tecnologías de Información y Comunicación (TIC) para las intervenciones en salud bucal (prevención de enfermedades del sistema estomatognático, promoción, recuperación y rehabilitación).	541
		2	Desarrollo y evaluación de programas de prevención y promoción en salud bucal por curso de vida.	528
		3	Desarrollo y evaluación de programas para la salud bucal en población vulnerable.	528
		4	Estudios de seguimiento y adherencia a intervenciones relacionadas a salud bucal.	519
		5	Desarrollar y evaluar la eficacia de intervenciones relacionadas a salud bucal.	518
		6	Estudios de evaluación del impacto de la salud sistémica luego del tratamiento odontológico.	518
		7	Estudios de métodos de identificación y diagnóstico odontológico.	483
		8	Estudios experimentales <i>in vitro</i> y/o ensayos clínicos relacionados a salud bucal.	425
3	Fortalecer los procesos de gestión para la implementación de acciones de mejora en las intervenciones de salud bucal.	1	Magnitud, distribución y brecha de recursos humanos odontológicos.	535
		2	Estudios de evaluación de impacto de las enfermedades bucales por curso de vida.	534
		3	Estudios del impacto económico y social del acceso, oportunidad y eficacia de tratamientos odontológicos.	516
		4	Estudios de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en salud bucal.	510
		5	Estudios de evaluación económica en salud bucal.	500
		6	Desarrollar estudios que evalúen el impacto de enfermedades emergentes/reemergentes relacionadas a la salud bucal.	498
		7	Desarrollar estudios de análisis de oferta y demanda de los servicios odontológicos.	491
		8	Estudios de calidad de atención en los servicios de atención odontológica en establecimientos de salud.	490

sanitaria ocasionada por la pandemia por el COVID-19, ha agravado la salud bucal de la población peruana, por las restricciones en el acceso a los servicios de salud, en especial el odontológico, adoptadas para mitigar los contagios⁽²⁸⁻³¹⁾ por lo que se requiere la identificación e implementación de nuevas intervenciones sanitarias, lineamientos y políticas públicas en este campo de la salud bucal teniendo en cuenta

el contexto actual. Por tanto las «Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal 2022-2026» identificadas⁽¹⁸⁾, tienen un rol trascendental para orientar las investigaciones que se realizarán en salud bucal y servirán a su vez para redefinir políticas y establecer y/o reformular programas⁽³²⁾ más efectivos que permitan contribuir al mejoramiento del sistema de salud⁽³³⁾, acorde a la Ley N.º 31540, que declara

Tabla 5. Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal 2022-2026 aprobadas por Resolución Ministerial N.º 262-2022/MINSA.

Objetivo estratégico	Necesidades de investigación
Desarrollar un sistema epidemiológico de morbilidad y factores asociados en salud bucal, para sustento normativo y toma de decisiones según curso de vida.	Desarrollar estudios epidemiológicos descriptivos de las condiciones y enfermedades del sistema estomatognático por curso de vida.
	Estudios para identificar determinantes y factores asociados a patologías bucales según curso de vida.
	Estudios que asocien enfermedades sistémicas y no transmisibles con la prevalencia e incidencia de patologías bucales.
	Estudios de prevalencia de complicaciones relacionadas a recepción o ausencia de tratamiento odontológico.
Establecer intervenciones para la prevención, control, tratamiento y mantenimiento de patologías bucales que impactan en la calidad de vida, enfocado en la persona, familia y comunidad.	Desarrollo de Innovaciones y/o Tecnologías de Información y Comunicación (TIC) para las intervenciones en salud bucal (prevención de enfermedades del sistema estomatognático, promoción, recuperación y rehabilitación de la salud).
	Desarrollo y evaluación de programas de prevención y promoción en salud bucal por curso de vida.
	Estudios de seguimiento y adherencia a intervenciones relacionadas a salud bucal.
	Desarrollar estudios experimentales y/o de evaluación de eficacia de intervenciones relacionadas a salud bucal.
Fortalecer los procesos de gestión para la implementación de acciones de mejora en las intervenciones de salud bucal.	Magnitud, distribución y brecha de recursos humanos odontológicos.
	Estudios de evaluación de impacto de las enfermedades bucales por curso de vida.
	Estudios del impacto económico y social del acceso, oportunidad y eficacia de tratamientos odontológicos.
	Estudios de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en salud bucal.

de interés nacional y necesidad pública la formulación y ejecución de la política nacional de salud bucal ⁽³⁴⁾.

LECCIONES APRENDIDAS, PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

Se debe resaltar además que en este proceso se han considerado de forma censal como actores a los decisores de la gestión pública en salud bucal tanto a nivel central como regional, quienes pueden tener una rotación o alta movilidad según cambios políticos; por lo que resultó importante contar con la visión de la academia, representado por profesionales que evidencian la realización de investigación.

Resulta relevante comprender el contexto social en el cual se llevó a cabo el proceso, toda vez que al existir algunas restricciones para la realización de coordinaciones presenciales producto de la pandemia por la COVID-19, todas las coordinaciones y actividades se realizaron de manera virtual; hecho que no garantizó contar con una participación total de los actores inicialmente considerados; en cambio, se logró tener participación de todos los actores en todas las etapas y fases del proceso, lo cual permitió tener participación desde todos los enfoques.

En cuanto a la conducción del proceso, la cual fue realizada por el equipo de la SUDENT, se debe destacar que todas las acciones realizadas que involucraron cambios en las propuestas obtenidas fueron realizadas bajo consenso y posteriormente revisadas en la etapa subsiguiente para ser aceptadas.

Tomando en cuenta que el proceso se condujo siguiendo los lineamientos establecidos en la Guía Metodológica de la DIIS ⁽⁹⁾, bajo la asesoría técnica de dicho órgano (el cual ha

llevado a cabo procesos previos de identificación de prioridades nacionales de investigación en salud); no se contempló la realización de la prepublicación del listado de prioridades identificadas debido a que durante todo el proceso se recibió la crítica y recomendaciones de los actores clave invitados, de quienes además se valoraron todos los aportes y comentarios de forma abierta; sin embargo, cabe la posibilidad de que el haber omitido la prepublicación, así como la declaración de conflictos de interés, podrían ser consideradas como limitaciones.

Adicionalmente, otra limitación en la conducción del proceso estuvo relacionada a las dificultades de los actores claves para tener participación continua en todas las fases y actividades, lo cual estuvo relacionado a aspectos de disponibilidad horaria; sin embargo, debemos resaltar que dicha dificultad se mitigó en su mayor magnitud al conducir el proceso de manera virtual. En el sentido de la variabilidad en la tasa de participación, debemos reconocer un potencial sesgo de participación por voluntariedad, el cual podría representar una motivación que potencial no fuese declarada como conflicto de interés y que no pudiese ser identificada o advertida.

Se reconoce la existencia de posibles sesgos de selección, dado que si bien, se utilizó la relación de investigadores con código de RENACYT (30 investigadores según la fecha de descarga) para convocar a los actores claves del grupo que representa a los investigadores, y, aunque la mayoría puso a disposición su correo electrónico de contacto, no se obtuvo de la totalidad; razón por la cual se procedió a ubicarlos a través de red de contactos, por redes sociales y/o WhatsApp; no obstante, algunos no respondieron, o la línea estaba fuera de servicio, o no contaban con disponibilidad. Ante esta

situación, se decidió incluir al proceso a cirujanos dentistas relacionados a la comunidad científica como docentes, quienes, como parte de su labor, dirigen el desarrollo de protocolos de investigación a través de los diferentes cursos impartidos en las universidades", y especialistas, quienes aplican los resultados de las investigaciones directamente en el paciente. Por consiguiente, se considera que la representatividad de la comunidad científica de salud bucal pudo verse afectada.

En conclusión, este artículo ha descrito el proceso seguido para la identificación por primera vez de la Prioridades de Investigación en Salud Bucal en el Perú, las cuales cuentan con una vigencia del 2022 al 2026, las mismas que orientarán el desarrollo de investigaciones que servirán de evidencia para la toma de decisiones en salud bucal, esperando además que el proceso descrito sirva de modelo para la identificación de un nuevo listado de prioridades de investigación en este campo, el cual pueda ser perfeccionado en cada nuevo proceso.

Luego de haberse llevado el proceso de identificación de las prioridades tomando en cuenta la Política Nacional Multisectorial de Salud al 2030⁽³⁵⁾, el reporte publicado de la Salud Bucal Global realizada por la Organización Mundial de la Salud ratifica que la Salud Bucal requiere una acción urgente y visibiliza los desafíos y oportunidades hacia la salud bucal⁽³⁶⁾ que debemos tener en cuenta para las propuestas de investigación alineadas con las prioridades identificadas en este proceso.

Convocamos a todos los profesionales investigadores de la salud bucal a contribuir con el desarrollo de la producción científica peruana a través de investigaciones que se enmarquen en dichas Prioridades, contribuyendo de esta manera con la evidencia científica puesta a disposición para la construcción de las políticas públicas sólidas en beneficio de la sociedad peruana. En adición, recomendamos a la DIIS evaluar la pertinencia de la incorporación de la prepublicación de los resultados y la declaración de conflictos de interés como parte de la metodología para futuros procesos.

De igual modo, será necesario impulsar la implementación de las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal en la academia, para fomentar su desarrollo en las universidades de todo el país además, permitirá a los organismos competentes incluir el tema de salud bucal en los fondos concursables, para incentivar a los investigadores a desarrollar investigaciones que requieran mayor presupuesto como es el caso de los ensayos clínicos y las innovaciones tecnológicas, considerando la importancia del financiamiento para las investigaciones de la más alta calidad tomando como modelo

los Institutos Nacionales de Salud⁽³⁷⁾. Las prioridades identificadas en cuanto a su planteamiento representan un nivel macro para la planificación y gestión de las investigaciones en salud bucal, las cuales deben servir para que tanto instituciones nacionales públicas y privadas, así como la academia, puedan formular sus agendas de tópicos/líneas/ideas de investigación las cuales de forma más específica permitan promover el planteamiento de preguntas de investigación que se alinean con las necesidades de generación de evidencia y garanticen un uso adecuado de los limitados recursos con los que se cuentan.

Agradecimientos. A todos los cirujanos dentistas peruanos que participaron como actores claves y brindaron sus aportes para la identificación de la Prioridades Nacionales en Investigación en Salud Bucal. A la CD. Katherine Núñez López por apoyarnos en la organización de los talleres, la validación de la metodología de priorización y ser nuestro enlace con el equipo técnico de la DIIS. A la CD. Martha Gutiérrez Aguado por el apoyo brindado como facilitadora en la realización de los talleres de priorización. Al CD. Rubén Aguirre Ipenza por sus sugerencias, comentarios y aportes a este manuscrito. A la DIIS, en especial al MC. Elías Wilfredo Salinas Castro, al MC. Joel Roque Henríquez y a la Lic. Maricela Curisínche Rojas por su asesoramiento en la adaptación de la metodología de priorización.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. AEG: Conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, recursos, curaduría de datos, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición, administración del proyecto, y adquisición de fondos. GSS: Conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, recursos, curaduría de datos, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición, administración del proyecto. LTO: Metodología, análisis formal, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. CAF: Metodología, análisis formal, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. MVA: Conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, recursos, curaduría de datos, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición, administración del proyecto y adquisición de fondos.

Financiamiento. Las actividades desarrolladas para la elaboración de este manuscrito devienen del financiamiento del Instituto Nacional de Salud, y de la Dirección de Salud Bucal del Ministerio de Salud del Perú.

Conflictos de interés. AEG, GSS, y MVA son trabajadores del Instituto Nacional de Salud. LVTO Y CAF son trabajadores del Ministerio de Salud.

Material suplementario. Disponible en la versión electrónica de la RPMESP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Congreso de la República. Constitución Política del Perú. Lima; 1993.
2. Ley General de Salud, Ley N.º 26842 [Internet]. Lima, Perú. 15 julio 1997 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/256661-26842>
3. Secretaría de Gestión Pública. Organigrama del Estado Peruano [Internet]. Lima; 2014 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.peru.gob.pe/docs/estado.pdf>.
4. Ministerio de Salud. Misión y visión [Internet]. Lima: MINSA; c2023 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/transparencia/index.asp?op=103>.
5. Decreto Legislativo que aprueba la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, D.L. N.º 1161 [Internet]. Lima, Perú. 7 diciembre 2013 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/197025-1161>.

6. Instituto Nacional de Salud. Misión y visión. Lima: INS; c2023 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/es/acerca-del-ins/informacion-general/mision-y-vision#:~:text=El%20Instituto%20Nacional%20de%20Salud,%20ambiente%20centrado%20en%20la%20salud.>
7. Caballero P, Yagui M, Espinoza M, Castilla T, Granados A, Velásquez A, et al. Prioridades regionales y nacionales de investigación en salud, Perú 2010-2014: un proceso con enfoque participativo y descentralista. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2010;27(3):398-411. doi: [10.1590/s1726-46342010000300013](https://doi.org/10.1590/s1726-46342010000300013).
8. Cabezas C, Yagui M, Caballero P, Espinoza M, Castilla T, Granados A, et al. Prioridades de investigación en salud en el Perú 2010-2014: La experiencia de un Proceso participativo y descentralizado: sistematización de la experiencia [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2011 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ins.gob.pe/insvirtual/imagenes/otrpubs/pdf/Prioridades%20%5B13.6.11%5D.pdf>.
9. Instituto Nacional de Salud. Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica. Guía Metodológica para el establecimiento de las Prioridades Nacionales de Investigación 2016-2021 [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2016 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/ogitt/prioridades/6a%20Gu%C3%ADa%20metodol%C3%B3gica%20para%20el%20establecimiento%20de%20las%20Prioridades%20Nacionales.pdf>.
10. Resolución Ministerial que aprueba las “Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en Perú 2019-2023”, R.M. N.º 658-2019-MINSA. *Diario El Peruano* [Internet]. Lima, Perú. 19 julio 2019 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-las-prioridades-nacionales-de-investigacion-en-sal-resolucion-ministerial-n-658-2019minsa-1790855-2/>.
11. Instituto Nacional de Salud. Proceso de Identificación de las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud para el periodo 2019-2023 [Internet]. Lima: INS; 2019 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/Proceso_de_identificacion_de_las_prioridades_nacionales_de_investigacion_en_salud_para_el_periodo_2019_-_2023.pdf.
12. Instituto Nacional de Salud. Investigación en Salud Bucal [Internet]. Lima: INS; 2021 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/ent/salud-bucal#presentacion>.
13. Instituto Nacional de Salud. Guía para la Identificación de Prioridades Regionales de Investigación en Salud [Internet]. Lima: INS; 2014 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/anexo_1_guia_para_la_identificacion_de_prioridades_regionales_de_investigacion_en_salud.pdf.
14. Concytec. Búsqueda de Investigadores RENACYT [Internet]. Lima: Concytec; c2023 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://servicio-renacyt.concytec.gob.pe/busqueda-de-investigadores/>.
15. Resolución Ministerial que conforma el Comité de Expertos ad honorem de la Dirección de Salud Bucal de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. R.M. N.º 571-2017/MINSA. *Diario El Peruano* [Internet]. Lima, Perú. 20 julio 2017 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/conforman-el-comite-de-expertos-ad-honorem-de-la-direccion-d-resolucion-ministerial-n-571-2017minsa-1546813-5/>.
16. Decreto Supremo, que aprueba modificación al Reglamento de la Ley N.º 27978. Ley de Trabajo del Cirujano, D.S. N.º 023-2020-SA. *Diario El Peruano* [Internet]. Lima, Perú. 3 agosto 2020 [Citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-modificacion-al-reglamento-de-la-ley-n-27878-ley-decreto-supremo-n-023-2020-sa-1875101-4/>.
17. World Health Organization (WHO). The WHO strategy on research for health [Internet]. Geneva: WHO; 2012 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503259>.
18. Resolución Ministerial que aprueba las “Prioridades Nacionales de Investigación en Salud Bucal 2022-2026”, R.M. N.º 262-2022/MINSA. *Diario El Peruano* [Internet]. Lima, Perú. 30 marzo 2022 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-las-prioridades-nacionales-de-investigacion-en-sal-resolucion-ministerial-no-262-2022minsa-2054225-1/>.
19. Resolución Ministerial que aprueba las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud para el periodo 2010-2014, R.M. N.º 220-2010/MINSA [Internet]. Lima, Perú. 25 marzo 2010 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/245533-220-2010-minsa>.
20. Resolución Ministerial que aprueba las “Prioridades Nacionales de Investigación en Tuberculosis en Perú 2018-2021”. R.M. N.º 591-2018/MINSA, *Diario El Peruano* [Internet]. Lima, Perú. 22 junio 2018 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/1462-591-2018-minsa>.
21. Instituto Nacional de Salud. Prioridades de Investigación en salud [Internet]. Lima: INS; c2023 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/es/investigacion-en-salud/prioridades-de-investigacion>.
22. National Institute of Dental and Craniofacial Research. NIDCR Strategic Plan 2021 – 2026. Science: Advancing Oral Health for All [Internet]. Bethesda: NIDCR; 2021 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.nidcr.nih.gov/sites/default/files/2022-01/NIDCR-Strategic-Plan-2021-2026.pdf>.
23. National Institute for Health Research. The Top Ten Priorities for Oral and Dental Health – Oral and Dental Health Priority Setting Partnership [Internet]. Waterloo; NHS; 2017 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://oralanddentalhealthpsp.wordpress.com/participate/>.
24. Rafie E, Karamali M, Bahadori M, Yazdani M, Ravangard R. Needs assessment and research priorities in the oral and dental health with health promotion approach in Iran. *J Educ Health Promot.* 2019;8:93. doi: [10.4103/jehp.jehp_288_18](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_288_18).
25. Ministério da Saúde. Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: https://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_nacional_prioridades_2ed_4imp.pdf.
26. Hugo FN, Kassebaum NJ, Marcenes W, Bernabé E. Role of Dentistry in Global Health: Challenges and Research Priorities. *J Dent Res.* 2021;100(7):681-5. doi: [10.1177/0022034521992011](https://doi.org/10.1177/0022034521992011).
27. Ministerio de Salud. Morbilidad general a nivel nacional. 10 Principales causas de morbilidad según regiones. (K00-K14) Enfermedades de la cavidad bucal, de las glándulas salivales y de los maxilares. [Internet]. Lima: MINSA; 2018 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/morbilidad_HIS.asp.
28. Decreto Supremo que modifica el artículo 3 del Decreto Supremo N.º 051-2020-PCM, que proroga el Estado de Emergencia Nacional declarado mediante Decreto Supremo N.º 044-2020-PCM, por las graves circunstancias que afectan la vida de la nación a consecuencia del COVID-19, D.S. N.º 061-2020-PCM. *Diario El Peruano* [Internet]. Lima, Perú. 6 abril 2020 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-modifica-el-articulo-3-del-decreto-supre-decreto-supremo-no-061-2020-pcm-1865425-2/>.
29. Decreto Supremo que modifica el Artículo 3 del Decreto Supremo N.º 051-2020-PCM, que proroga el Estado de Emergencia Nacional declarado mediante Decreto Supremo N.º 044-2020-PCM, por las graves circunstancias que afectan la vida de la nación a consecuencia del COVID-19, D.S. N.º 053-2020-PCM. *Diario El Peruano* [Internet]. 30 marzo 2020 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-modifica-el-articulo-3-del-decreto-supre-decreto-supremo-no-053-2020-pcm-1865243-1/>.

30. Decreto Supremo que modifica el Artículo 3 del Decreto Supremo N.º 051-2020-PCM, que prorroga el Estado de Emergencia Nacional declarado mediante Decreto Supremo N.º 044-2020-PCM, por las graves circunstancias que afectan la vida de la nación a consecuencia del COVID-19, D.S. N.º 057-2020-PCM. Diario El Peruano [Internet]. Lima, Perú. 2 abril 2020 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-modifica-el-articulo-3-del-decreto-supre-decreto-supremo-no-057-2020-pcm-1865326-2/>
31. Decreto Supremo que modifica el Artículo 4 del Decreto Supremo N.º 044-2020-PCM, por las graves circunstancias que afectan la vida de la nación a consecuencia del COVID-19, D.S. N.º 058-2020-PCM. Diario El Peruano [Internet]. Lima, Perú. 2 abril 2020 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-modifica-el-articulo-4-del-decreto-supre-decreto-supremo-no-058-2020-pcm-1865326-1/>
32. Salicrup LA, Cuervo LG, Cano Jiménez R, Salgado de Snyder N, Becerra F. Fomentar la investigación en la salud mediante la gobernanza de la investigación. *Rev Panam Salud Pública*. 2019;43:1-6. doi: [10.26633/RPSP.2019.305](https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.305).
33. Crall JJ, Vujicic M. Children's Oral Health: Progress, Policy Development, And Priorities For Continued Improvement. *Health Aff*. 2020;39(10):1762-9. doi: [10.1377/hlthaff.2020.00799](https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.00799).
34. Ley que establece el 12 de abril de cada año como el día nacional de la promoción y protección bucal infantil y declara de interés nacional y necesidad pública la formulación y ejecución de la política nacional de salud bucal, Ley N.º 31540. Diario El Peruano [Internet]. Lima, Perú. 3 agosto 2022 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-que-establece-el-12-de-abril-de-cada-ano-como-el-dia-nac-ley-n-31540-2092332-1/>.
35. Decreto Supremo que aprueba la Política Nacional Multisectorial de Salud al 2030 "Perú, País Saludable", D.S. N.º 026-2020-SA [Internet]. Lima, Perú; 2020 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1272348/Pol%C3%ADtica%20Nacional%20Multisectorial%20de%20Salud%20al%202030.pdf?v=1598736848>.
36. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de la salud bucodental: hacia la cobertura sanitaria universal para la salud bucodental de aquí a 2030. Resumen ejecutivo. [Internet]. Ginebra: OMS; 2022. [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/364907/9789240061880-spa.pdf?sequence=1>.
37. National Institutes of Health. Setting Research Priorities at National Institutes of Health. [Internet]. Bethesda: NIH; 1997. [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://collections.nlm.nih.gov/ext/dw/101644749/PDF/101644749.pdf>.

REPORTE DE CASO

ENFERMEDADES ENDOCRINAS ASOCIADAS A VACUNACIÓN POR LA COVID-19: REPORTE DE CASOS

Alberto A. Teruya-Gibu ^{1,a}, Percy Ortiz-Guerra ^{2,b}, Abad A. Arzapalo-Poma ^{2,c}

¹ Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

² Servicio de Banco de Órganos y Laboratorio de Histocompatibilidad, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

^a Médico cirujano, especialista en Endocrinología, magister en Bioquímica; ^b médico cirujano, especialista en Patología Clínica; ^c tecnólogo médico.

RESUMEN

La vacunación contra el SARS-CoV-2 no está exenta de efectos adversos. Se presenta dos casos de afectación endocrina asociada a la vacunación por la COVID-19. Mujer de 46 años que, luego de la primera dosis, presentó fiebre persistente y signos de tirotoxicosis, tras el diagnóstico de tiroiditis subaguda asociada a vacunación por la COVID-19, el cuadro remitió con el uso de corticoides. Varón de 71 años, que luego de la vacunación por la COVID-19, presentó hipoglicemias hiperinsulinémicas, con resultado positivo de anticuerpos antiinsulina. Se le diagnosticó con una hipoglicemia autoinmune asociada a la vacunación por la COVID-19 y recibió tratamiento con prednisona, controlando los episodios de hipoglicemia. En conclusión, las enfermedades endocrinas asociadas a vacunación por la COVID-19 son extremadamente raras y su detección oportuna permite su tratamiento adecuado.

Palabras clave: Tiroiditis Subaguda; Hipoglicemia Autoinmune; COVID-19; Vacunación (fuente: DeCS BIREME).

ENDOCRINE DISEASES ASSOCIATED WITH COVID-19 VACCINATION: CASE REPORTS

ABSTRACT

SARS-CoV-2 vaccination is not free of adverse effects. We present two cases of endocrine involvement associated with COVID-19 vaccination. A 46-year-old woman who, after receiving the first COVID-19 vaccination dose, presented persistent fever and signs of thyrotoxicosis after being diagnosed with subacute thyroiditis associated with COVID-19 vaccination; the condition remitted with the use of corticoids. A 71-year-old male, who after COVID-19 vaccination, presented hyperinsulinemic hypoglycemia, testing positive for anti-insulin antibodies; he was diagnosed with autoimmune hypoglycemia associated with COVID-19 vaccination and received treatment with prednisone, controlling the episodes of hypoglycemia. In conclusion, endocrine diseases associated with COVID-19 vaccination are extremely rare and their timely detection allows adequate treatment.

Keywords: Subacute Thyroiditis; Autoimmune Hypoglycemia; COVID-19; Vaccination (source: MeSH NLM).

Citar como: Teruya-Gibu AA, Ortiz-Guerra P, Arzapalo-Poma AA. Enfermedades endocrinas asociadas a vacunación por la COVID-19: reporte de casos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):364-8. doi: [10.17843/rpmesp.2023.403.12572](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.12572).

Correspondencia:

Alberto Alejandro Teruya-Gibu;
a.teruya.gibu@gmail.com

Recibido: 23/01/2023

Aprobado: 02/08/2023

En línea: 28/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

SARS-Cov-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2*) es un virus ARN perteneciente a la familia de los *Coronaviridae*. Los primeros casos se reportaron en diciembre del 2019 en Wuhan, China ⁽¹⁾ y en enero del 2020, se identificó el agente causal denominado COVID-19 (*Coronavirus disease*, 2019). El 6 de marzo del 2020 se reportó el primer caso en el Perú ⁽²⁾. La pandemia de la COVID-19 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020 ⁽³⁾. Desde esa fecha, el Estado Peruano declaró la emergencia sanitaria a nivel nacional ⁽⁴⁾. La vacunación se inició en Perú el 9 de febrero del 2021 y actualmente el 94,05% de la población adulta ha recibido su primera dosis ⁽⁵⁾.

La seguridad y eficacia de la vacunación contra la COVID-19 ha sido confirmada por la OMS y por algunos metaanálisis ⁽⁶⁾. A pesar de ello, la vacunación contra el SARS-CoV-2 no

está exenta de efectos adversos, entre ellos, las que afectan al sistema endocrino.

Más aún, algunos estudios sugieren que existiría una susceptibilidad genética demostrable mediante el estudio de haplotipos HLA que predispone al desarrollo de eventos asociados a infección o vacunación por la COVID-19, como gatillos inmunológicos^(7,8).

Si bien, la prevalencia de efectos adversos por la vacunación es baja⁽⁷⁾, es necesario reportar y conocer las patologías endocrinas que se asocian a la vacunación por la COVID-19, lo que permitirá un reconocimiento temprano para un tratamiento oportuno.

En el presente reporte, se describen dos casos de afectación endocrina asociada a la vacunación por la COVID-19 y se discuten los hallazgos de acuerdo con la literatura revisada.

REPORTE DE CASOS

Caso 1

Paciente mujer de 46 años; que acudió a teleconsulta por presentar, dos días posterior a la primera dosis de la vacuna Pfizer/BioNTech para la COVID-19 (17/07/2021), malestar general, motivo por el que tomó paracetamol; a la semana se agrega odinofagia y sensación de bulto en la región tiroidea y fiebre cuantificada en 38°C, motivo por el que tomó ibuprofeno y metamizol, la fiebre se volvió persistente hasta el día de la consulta (03/08/2021), refiriendo, además, palpitaciones, temblor de manos y pies. En los análisis realizados se encontraron: proteína C reactiva en 28,13 mg/L (0-5); TSH <0,007 mUI/ (valor normal: 0.270 - 4.200), T4 libre 35,25 pmol/L (valor normal: 0.930 - 1.700), anticuerpos antitiroideos negativos y velocidad de sedimentación en 95 mm/h. En la ecografía de tiroides (28/07/2021, Figura 1) se evidenció imágenes hipocogénicas de bordes mal definidos en ambos lóbulos. Se realizó una captación de I-131, encontrándose valores de captación bajas a las dos y 24 horas, respectivamente (4,1% y 7,6%). En la gammagrafía tiroidea se evidenció ausencia de actividad parenquimal (Figura 2). Por la persistencia de la fiebre, se le realizó un hisopado nasofaríngeo para la prueba antigénica de SARS-CoV-2, con resultado negativo. Con los hallazgos descritos se definió el diagnóstico de fiebre

persistente por tiroiditis subaguda (TSA) asociada a vacuna para la COVID-19. Se le indicó prednisona 20 mg día por 7 días, remitiendo la fiebre al tercer día de iniciado tratamiento; la sintomatología de tirotoxicosis y odinofagia remitieron a la semana de tratamiento. Al mes de control se mostró normalización de TSH en 2,21 uUI/ml y leve caída de la T4 libre a 0,680 ng/dl. A los dos meses se normalizó la función tiroidea (TSH: 2,92; T4 Libre: 0,926 ng/dl). El estudio de haplotipo reveló HLA A*02/24, B*35/48, C*04/08, DR B1*14 /14, DQ A1*05/05, DQB1*03/03.

Caso 2

Varón de 76 años, que acudió a teleconsulta con su hija por presentar, 10 días posterior a la primera dosis de la vacuna para la COVID-19 (05/05/2021), desorientación, balbuceo, dificultad para deambular que duró dos días. Luego de 10 días de la segunda dosis (13/06/2021), presentó recurrencia severa de los síntomas, asociado a hipoglicemia en ayunas e hiperglicemia posprandial vespertina. El paciente tenía antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2 hace 15 años, hipertensión arterial hace 20 años, cirugía prostática, secuela de enfermedad cerebrovascular, prótesis de rodilla izquierda y artritis reumatoidea. Recibía tratamiento con metformina, irbesartan, clopidrogel, paracetamol, atorvastatina, tramadol, ácido fólico, tiamina y omeprazol. El examen físico fue diferido por ser atención de teleconsulta, se observó un paciente despierto, con afasia de expresión, se consigna en la historia clínica electrónica un peso de 77 Kg, limitación funcional para caminar, independiente y lúcido. En los exámenes auxiliares se encontró: glucosa en 45 mg/dL, insulina >1000 ui/mL, péptido C en 8,7 ng/mL, cortisol en 12,35 ug/dL, Creatinina en 0,96 mg/dL, urea en 33 mg/dL, HbA1c en 6,3%, ratio insulina/péptido C >1, Anticuerpo antiinsulina en 106 Udes/mL (positivo >18). Se realizó el diagnóstico de hipoglicemia autoinmune asociada a la vacunación con Pfizer-BioNTech para la COVID-19. Previo descarte de probables focos infecciosos, se le indicó prednisona 30 mg/día con disminución progresiva de la dosis mensual durante tres meses, sin mostrar deprivación por corticoides; luego de cinco meses de haber suspendido el corticoide, se

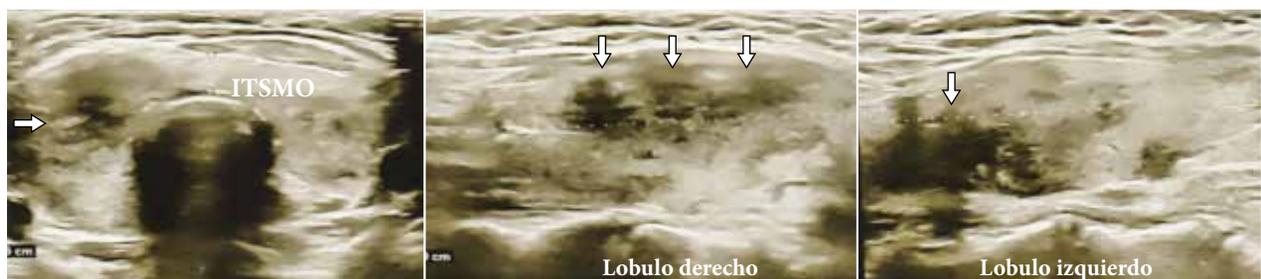


Figura 1. Caso 1. Ecografía tiroidea que muestra áreas hipocogénicas mal delimitadas (flechas blancas) compatibles con tiroiditis subaguda.

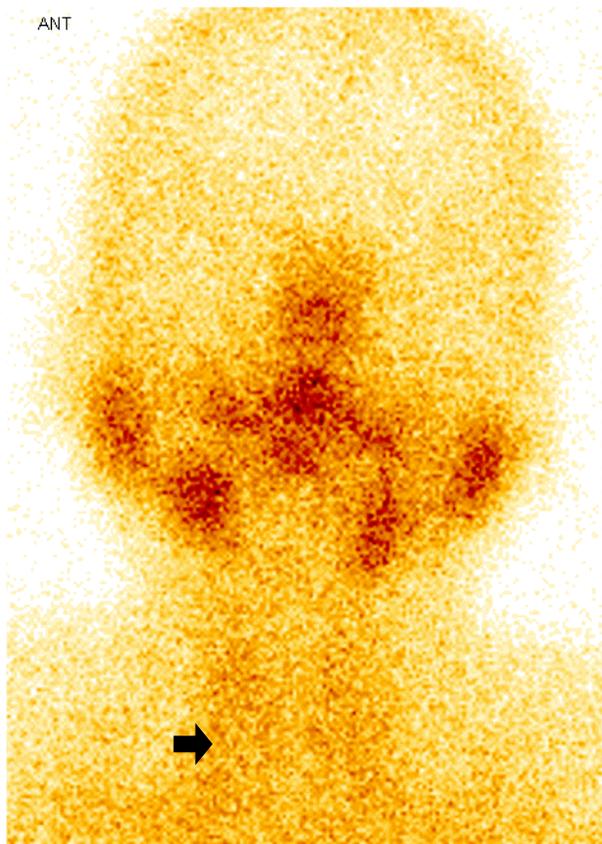


Figura 2. Caso 1. Gammagrafía tiroidea donde se muestra exclusión de silueta tiroidea (fecha negra) por la tiroiditis subaguda.

confirmó remisión de la hipoglicemia en ayunas y de la hiperglicemia vespertina. El estudio molecular por PCR para haplotipo HLA determinó los alelos HLA DRB1*04/*04 y DQB1*03/03.

DISCUSIÓN

Luego de la primera ola de la COVID-19, el acceso a la vacunación contra el SARS-CoV-2 ha contribuido con un menor riesgo de cuadros clínicos severos. Debido a la propagación rápida del virus, los procesos de aprobación para el uso de estas vacunas fueron aceleradas por la emergencia sanitaria. Por este motivo, la notificación de eventos adversos asociados a la vacunación por la COVID-19 fue determinante para documentar estos casos en múltiples órganos y sistemas, entre ellos el sistema endocrino.

Dos revisiones sistemáticas ^(7,8) han compilado series de casos de patología endocrina asociada a la vacunación por la COVID-19, siendo la patología tiroidea la más frecuente, como lo ilustra nuestro primer caso de tiroiditis subaguda. En casos de infección por el SARS-CoV-2 ⁽⁹⁾, se han reportado TSA asociada a la vacunación con Oxford/AstraZeneca, que contiene un vector de adenovirus ⁽¹⁰⁾; con CoronaVac, que contiene SARS-CoV-2 virus inactivado ⁽¹¹⁾ y con la va-

cuna ARN mensajero Pfizer/BioNTech ⁽¹²⁾. El mecanismo de inducción podría deberse a un síndrome autoinmune-inflamatorio inducido por adyuvantes ^(7,8), una inducción de daño celular directo o, a través de los anticuerpos contra la proteína *spike* de SARS-CoV-2, que ha demostrado presentar mimetismo molecular con la proteína tiroperoxidasa del tirocito, induciéndose la TSA ^(7,8).

La patogénesis de TSA estaría vinculado a una susceptibilidad genética asociada al haplotipo HLA-B*35 en el 70% de los casos, asimismo, otros alelos como HLA-B*18:01, -DRB1*01 y -C*04:01 también se han asociado a TSA, en el presente caso se encontraron dos haplotipos de susceptibilidad, HLA-B*35 y C*04. Se ha descrito que la presencia de haplotipos de riesgo se puede asociar tanto a la forma de presentación clínica ⁽¹³⁾ como al patrón ecográfico característico de TSA ⁽¹⁴⁾. Por su lado, el SARS-CoV-2, como gatillo, puede actuar a través de una excesiva respuesta inmune, inmunodeficiencia asociada con infección, o daño celular directo ^(7,8). El tejido tiroideo muestra una gran expresión de ECA2, especialmente en mujeres, lo que sugiere su mayor susceptibilidad en el desarrollo de TSA ^(7,8). Últimamente, se ha descrito una asociación entre el haplotipo HLAB*35 y la susceptibilidad a presentar TSA por vacunas ⁽¹⁵⁾. El mecanismo probablemente se asociaría a una activación de la respuesta inmune celular ⁽¹⁶⁾ y la probable asociación del haplotipo de riesgo HLA B35 con la inducción de células asesinas que tienen efecto citotóxico ⁽¹⁷⁾.

El diagnóstico de TSA en pacientes con infección o vacunación por la COVID-19 constituye un reto en la práctica clínica, sobre todo si hay fiebre asociada, por lo que su reconocimiento puede ayudar a su manejo específico en estos casos. La presencia de dolor en la región anterior del cuello, asociado a síntomas sistémicos (malestar general, fiebre) y síntomas de tirotoxicosis en diversos grados (palpitaciones, tremor de manos, irritabilidad, cansancio y baja de peso) deben hacernos sospechar en TSA. En estos casos, la solicitud de pruebas de función tiroidea (TSH, T4 libre), reactantes de fase aguda (hemograma, velocidad de sedimentación, índice plaquetas/linfocitos, PCR) y estudios de imágenes (ecografía tiroidea, gammagrafía tiroidea y captación de yodo) pueden ayudar a su detección y plantear un tratamiento específico basado en terapia con corticoides y betabloqueadores, a fin de controlar los síntomas sistémicos de esta enfermedad inflamatoria autolimitada ⁽¹⁸⁾. La presencia de fiebre persistente, odinofagia y reactante de fase aguda elevada planteaban como diagnóstico diferencial los síntomas posvacunales descritos o una infección concomitante con SARS-CoV-2, siendo necesario su descarte antes de iniciar el tratamiento con corticoides.

Nuestro caso de hipoglicemia hiperinsulinémica autoinmune asociada a la vacunación por la COVID-19 no está descrita en la literatura. La hipoglicemia autoinmune (HAI) es una enfermedad caracterizada por hipoglicemia en ayunas,

niveles elevados de insulina (hipoglicemia hiperinsulinémica) y anticuerpos antiinsulina positivos. A diferencia de otros mecanismos autoinmunes cuyo antígeno se encuentra en la membrana de los tejidos, en la HAI el antígeno es la insulina, que circula en sangre⁽¹⁹⁾. La presencia de síntomas neuroglucopénicos (desorientación, balbuceo y dificultad para deambular) con niveles de glucosa menores a 55 mg/dL⁽¹⁹⁾ y niveles elevados de insulina sugieren esta entidad. Adicionalmente, la presencia de anticuerpos antiinsulina positivos determinó el origen autoinmune de la enfermedad. La sintomatología se presentó a los 10 días de la primera y segunda dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech, siendo en el segundo episodio donde se corrobora la hipoglicemia en ayunas y su resolución tras la ingesta de alimentos (tríada de Whipple); asimismo, el paciente presentaba hiperglicemia posprandial vespertina. En la HAI, se describe una fase euglicémica, en la que el 95% de la insulina se encuentra unida al anticuerpo⁽²⁰⁾, mientras que, en la fase hipoglucémica, la insulina libre se encuentra incrementada al liberarse del anticuerpo, ocasionando las hipoglicemias en ayunas, como lo que ocurría en el paciente. Durante la fase posterior a la absorción de los alimentos, la alta capacidad de unión de la insulina con el anticuerpo reduce su biodisponibilidad y puede ocasionar hiperglicemias posprandiales como en el presente caso. La HAI se asocia fuertemente con el haplotipo HLA DRB1*0406, en estos casos se ha descrito una proliferación incrementada de células T, cuando estas células son expuestas a la insulina. El fragmento peptídico derivado del clivaje de la molécula de insulina, que se une y es presentado por HLA DRB1, contiene un puente disulfuro entre residuos de cisteína en la cadena alfa de la molécula de insulina, el cual puede ser reducido por agentes que contienen grupos sulfhidrilos. Al clivarse el puente por la presencia de agentes reductores, los péptidos derivados de la insulina son procesados por las células presentadoras de antígenos que expresan HLA DRB1*0406 y activan a los linfocitos T helper (Th2). En nuestro caso, el estudio molecular del haplotipo HLA determinó la presencia de DRB1*04 que se encuentra relacionado a esta patología, tanto en población asiática (DRB1*04:06) como no asiática (HLADR1*04:03)⁽²¹⁾. La hiperrespuesta autoinmune y el mimetismo molecular, son los mecanismos propuestos en la generación de autoanticuerpos y la inducción de las mencionadas enfermedades autoinmunes⁽²²⁾.

Otras enfermedades autoinmunes frecuentes del sistema endocrino asociadas a haplotipo HLA son la enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes *mellitus* tipo 1, enfermedad de Addison y el síndrome poliglandular autoinmune (SPA). Todas ellas comparten haplotipos HLA de riesgo. En el caso del SPA tipo 2 los haplotipos de riesgo asociados son DR3-DQ2 y DRB1*04:04-DQ8, mientras que en el SPA tipo 3 se asocia a DR3-DQ2 y DRB1*04:01-DQ8. La HAI puede producirse en forma aislada o acompañada de otras enfermedades endocrinas autoinmune como la enfermedad de Graves, en esos casos, la presencia de HAI podría ser clasificada

como un SPA tipo 3A o 4⁽²³⁾. La presencia del genotipo HLA DRB1*04 en nuestro caso podría ser considerada como criterio para SPA, sin embargo, no se identificaron otras patologías endocrinas autoinmunes en nuestro paciente. Por otra parte, el haplotipo HLA DRB1 también se ha asociado a artritis reumatoide⁽²⁴⁾, el cual sí se encontraba como antecedente en nuestro paciente con hipoglicemia autoinmune. En nuestra paciente con TSA, no tuvo representación de riesgo para SPA según su haplotipo HLA. Por otro lado, la presencia del haplotipo DQB1 en ambos pacientes podría estar asociada a una susceptibilidad de tener enfermedades autoinmunes aisladas o poliglandulares que dependerían del aminoácido se encuentre en la posición 57 de la cadena DQB1⁽²⁵⁾, este tipo de genotipificación no está disponible en nuestro medio.

Como fortaleza del presente reporte, se debe mencionar que se logró hacer un seguimiento hasta la remisión de la afectación endocrina tras el tratamiento con corticoides y se logró tipificar los haplotipos de riesgo descritos en la literatura que demuestra la asociación de susceptibilidad genética de estos pacientes ante la vacunación por la COVID-19. Como limitaciones, el retraso en el diagnóstico en función de la disponibilidad de los resultados confirmatorios expuso a ambos pacientes a continuar con sus síntomas, fiebre persistente en el caso de la TSA e hipoglicemias severas en el caso de la HAI. Las condiciones de pandemia y las restricciones sanitarias obligaron a que las atenciones se realizaran por teleconsulta; a pesar de ello, se logró plantear el diagnóstico y lograr el seguimiento a través de la historia clínica electrónica y el uso de redes sociales para mantener el contacto con los pacientes. Finalmente, la tipificación de haplotipos se efectuó con PCR para definir los locus y alelos HLA. Sin embargo, para determinar el haplotipaje completo hasta proteínas se requiere un estudio de secuenciamiento de bases, el cual no se realiza en el país.

La presentación de eventos adversos asociados a vacunación por COVID-19 resulta extremadamente baja, 0,0042%⁽⁷⁾, por lo que el beneficio de la inmunización excede en forma importante el riesgo de estos eventos raros que suelen ser tratables. Sin embargo, la identificación de estas patologías endocrinas requiere un alto grado de sospecha clínica para un manejo apropiado y oportuno.

En conclusión, la asociación de enfermedades endocrinas asociadas a la vacunación por la COVID-19 son raras y se presentan en personas con susceptibilidad genética. Se requiere alta sospecha clínica para un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de estas afecciones endocrinas.

Agradecimientos. A Lucy Fung-Aquin, por el estudio molecular realizado a los pacientes de este reporte.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. AATG: Conceptualización. Investigación. Redacción–borrador original. Redacción–revisión. Administración del proyecto. POG: Investigación. Redacción–borrador original. Redacción–revisión. AAAP: Investigación. Redacción–borrador original. Redacción–revisión.

Criterios éticos. Los autores declaran que los pacientes brindaron su consentimiento para el reporte del caso, asimismo se respetó su

privacidad. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (CEI: 1470, 1471).

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiamiento externas.

Conflictos de interés. Los autores declaran que no tienen filiación con ninguna organización, industria o entidad que tenga interés alguno con la temática tratada o insumos utilizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Brote de nuevo coronavirus (COVID-19) [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2020 [citado el 9 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus060320.pdf>.
- Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado el 9 de enero de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Decreto Supremo N° 008-2020-SA, Lima, 11 de Marzo de 2020. [citado el 9 de enero de 2022]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/605928/DS_008-2020-SA.PDF.
- Ministerio de Salud del Perú. Vacuna COVID-19 en el Perú [Internet]. Lima: MINSA; 2023 [citado el 24 de mayo del 2023]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/vacunas-covid19.asp>.
- Asghar N, Mumtaz H, Syed AA, Eqbal F, Maharjan R, Bamboria A, *et al.* Safety, efficacy, and immunogenicity of COVID-19 vaccines; a systematic review. *Immunol Med.* 2022;45(4):225-237. doi: [10.1080/25785826.2022.2068331](https://doi.org/10.1080/25785826.2022.2068331).
- Zhao Y, Wu X. Influence of COVID-19 vaccines on endocrine system. *Endocrine.* 2022;78(2):241-246. doi: [10.1007/s12020-022-03119-3](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03119-3).
- Pezzaoli LC, Gatta E, Bambini F, Facondo P, Gava M, Cavadini M, *et al.* Endocrine system after 2 years of COVID-19 vaccines: A narrative review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1027047. doi: [10.3389/fendo.2022.1027047](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1027047).
- Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(7):1515-1527. doi: [10.1007/s42399-021-00912-5](https://doi.org/10.1007/s42399-021-00912-5).
- Ratnayake GM, Dworakowska D, Grossman AB. Can COVID-19 immunisation cause subacute thyroiditis? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;97(1):140-141. doi: [10.1111/cen.14555](https://doi.org/10.1111/cen.14555).
- İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):2600-2605. doi: [10.1210/clinem/dgab373](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab373).
- Franquemont S, Galvez J. Subacute Thyroiditis After mRNA Vaccine for Covid-19. *J Endocr Soc.* 2021;5(Suppl 1):A956-7. doi: [10.1210/jendso/bvab048.1954](https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1954).
- Ohsako N, Tamai H, Sudo T, Mukuta T, Tanaka H, Kuma K, *et al.* Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3653-6. doi: [10.1210/jcem.80.12.8530615](https://doi.org/10.1210/jcem.80.12.8530615).
- Stasiak M, Tymoniuk B, Adamczewski Z, Stasiak B, Lewiński A. Sonographic Pattern of Subacute Thyroiditis Is HLA-Dependent. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:3. doi: [10.3389/fendo.2019.00003](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00003).
- Şendur SN, Özmen F, Oğuz SH, İremli BG, Malkan ÜY, Gürlek A, *et al.* Association of Human Leukocyte Antigen Genotypes with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine-Induced Subacute Thyroiditis. *Thyroid.* 2022;32(6):640-647. doi: [10.1089/thy.2022.0010](https://doi.org/10.1089/thy.2022.0010).
- Wall JR, Fang SL, Ingbar SH, Braverman LE. Lymphocyte transformation in response to human thyroid extract in patients with subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43(3):587-90. doi: [10.1210/jcem-43-3-587](https://doi.org/10.1210/jcem-43-3-587).
- Kobayashi N, Tamai H, Nagai K, Matsubayashi S, Matsuzuka F, Kuma K, *et al.* [Studies on the pathogenesis of subacute thyroiditis]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1985;20;61(7):737-43. Japanese. doi: [10.1507/endocrine1927.61.7_737](https://doi.org/10.1507/endocrine1927.61.7_737).
- Ray I, D'Souza B, Sarker P, Agarwal P. Management of Subacute Thyroiditis - A Systematic Review of Current Treatment Protocols. *Int J Gen Med.* 2022;15:6425-6439. doi: [10.2147/IJGM.S366784](https://doi.org/10.2147/IJGM.S366784).
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709-28. doi: [10.1210/jc.2008-1410](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410).
- Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y. A novel concept of type VII hypersensitivity introduced by insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *Autoimmunity.* 1995;20(3):207-8. doi: [10.3109/08916939508993352](https://doi.org/10.3109/08916939508993352).
- Oest L, Roden M, Müssig K. Comparison of patient characteristics between East Asian and non-East Asian patients with insulin autoimmune syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(3):328-338. doi: [10.1111/cen.14634](https://doi.org/10.1111/cen.14634).
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102792. doi: [10.1016/j.autrev.2021.102792](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792).
- Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:963-978. doi: [10.2147/DMSO.S219438](https://doi.org/10.2147/DMSO.S219438).
- van Drongelen V, Holoshitz J. Human Leukocyte Antigen-Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(3):363-376. doi: [10.1016/j.rdc.2017.04.003](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.04.003).
- Kraus AU, Penna-Martinez M, Shoghi F, Seidl C, Meyer G, Badenhoop K. HLA-DQB1 Position 57 Defines Susceptibility to Isolated and Polyglandular Autoimmunity in Adults: Interaction With Gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):1907-1916. doi: [10.1210/jc.2018-01621](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01621).

CARTA AL EDITOR

EL TAMAÑO DEL EMPAQUE DE LAS GALLETAS ULTRAPROCESADAS EVITA QUE LLEVEN OCTÓGONOS A PESAR DE TENER ALTO CONTENIDO DE AZÚCAR Y GRASAS SATURADAS

THE SIZE OF THE PACKAGING OF ULTRA-PROCESSED COOKIES PREVENTS THEM FROM HAVING OCTAGONS DESPITE THEIR HIGH SUGAR AND SATURATED FAT CONTENT

Mayra Meza-Hernández^{1,a}, Kiomi Yabiku-Soto^{1,a},
Lorena Saavedra-García^{1,b}, Francisco Diez-Canseco^{1,c}

¹ CRONICAS Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

^a Licenciada en Nutrición; ^b licenciada en Nutrición, magister en Nutrición, Alimentación y Metabolismo; ^c psicólogo, magister en Salud Pública.

Sr. Editor. La reglamentación de la «Ley de promoción de la alimentación saludable para niños, niñas y adolescentes» (Ley N.º 30021) indica que las bebidas y alimentos procesados y ultraprocesados que sobrepasan los parámetros para el contenido de azúcar, grasas saturadas, sodio, y contienen grasas trans, deben llevar una advertencia publicitaria frontal (octógono) ^(1,2). Los octógonos tienen la finalidad de informar a la población sobre el alto contenido de dichos nutrientes, para que puedan tomar decisiones más saludables al momento de adquirir sus alimentos.

Algunas bebidas y alimentos procesados y ultraprocesados han sido excluidos de la regulación antes mencionada y no llevan octógonos debido a que su empaque tiene un área frontal menor a 50 cm² ⁽³⁾. Estos productos son de fácil acceso para niños, niñas y adolescentes. En primer lugar, porque al ser porciones pequeñas suelen tener un precio más accesible. En segundo lugar, se pueden encontrar, con más frecuencia, en

quioscos escolares, puestos ambulantes, bodegas y *minimarkets*, que son parte del entorno escolar ⁽⁴⁾. Dentro de estos productos se encuentran las galletas dulces, por ello se buscó identificar la proporción de galletas que superan los parámetros y no llevan octógonos debido al tamaño de su empaque individual.

En mayo del 2023, dos nutricionistas, miembros del equipo de investigación con experiencia en estudios sobre alimentos ultraprocesados, recolectaron una muestra de 75 galletas ultraprocesadas seleccionadas a conveniencia, en dos *minimarkets* y un supermercado de Lima Metropolitana. Se evaluó si el contenido de azúcar, grasas saturadas, sodio y la presencia de grasas trans superaban los parámetros establecidos por la Ley N.º 30021 basado de la información nutricional declarada en la etiqueta de sus empaques individuales, y se midió el área de la cara frontal de los empaques individuales en base a la guía para la colocación de octógonos publicada por Instituto Nacional de Calidad (INACAL) ⁽⁵⁾.

El 92% (69/75) de las galletas ultraprocesadas incluidas en el análisis, superaron la cantidad de, al menos, uno de los cuatro nutrientes evaluados respecto al parámetro establecido. Además, el 53,6% (37/69) de las galletas que superaban estos parámetros llevaban el octógono correspondiente. Del total de galletas que superaban al menos un parámetro y no llevaba el octógono correspondiente en el empaque individual (n=32), todas superaban el parámetro de grasas saturadas y casi todas el de azúcar (96,9%). El 78,1% (25/32) no llevaban la advertencia porque el área frontal de su empaque era menor a los 50 cm², pero el 21,9% (7/32) restante si tenían un área frontal mayor al límite establecido, por lo que incumplían la regulación vigente, como se observa en la Tabla 1. Cabe resaltar que el 16,2% (6/37) de las galletas que llevaban los octógonos correspondientes tenía un área frontal menor de 50 cm² lo cual indica que, a pesar de no tener la obligación, llevan octógonos en su empaque individual.

Nuestros resultados evidencian que muchas de las galletas ultraprocesadas que se ofertan en Lima Metropolitana no

Tabla 1. Proporción de galletas sin octógonos en su empaque individual que superan los 50 cm² de área frontal y cada parámetro regulado en la Ley 30021.

Característica	Sin octógonos en empaque individual (n=32)
	n (%)
Área frontal del empaque individual	
Mayor igual a 50 cm ²	7 (21,9)
Menor a 50 cm ²	25 (78,1)
Número de galletas que superan los parámetros	
Alto en azúcar	31 (96,9)
Alto en grasas saturadas	32 (100,0)
Alto en sodio	5 (15,6)
Contiene grasas trans	0 (0,0)

Citar como: Meza-Hernández M, Yabiku-Soto K, Saavedra-García L, Diez-Canseco F. El tamaño del empaque de las galletas ultraprocesadas evita que lleven octógonos a pesar de tener alto contenido de azúcar y grasas saturadas. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):369-71. doi: [10.17843/rpmesp.2023.403.13119](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.13119).

Correspondencia: Mayra Meza-Hernández; mayra.meza@upch.pe

Recibido: 11/07/2023 **Aprobado:** 13/09/2023 **En línea:** 28/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

llevan octógonos en su empaque individual a pesar de tener altos contenidos de azúcar y grasas saturadas debido a que el área frontal de sus empaques es menor a 50 cm². En este contexto, los niños, niñas y adolescentes, que son la población objetivo de la Ley 30021 ⁽¹⁾, están expuestos a alimentos ultraprocesados con altos contenidos de azúcar y grasas saturadas que, se encuentran libres de octógonos por el tamaño de su empaque. Esta situación puede ocasionar percepciones equivocadas sobre la calidad nutricional de estos alimentos, mostrándolos como más saludables de lo que son, a los ojos de los y las menores.

Al igual que en el Perú, varios países latinoamericanos han implementado las advertencias frontales en forma de octógonos. En relación con los empaques pequeños, Chile regula que las bebidas y alimentos con un área frontal mayor a 30 cm² deben llevar octógonos ⁽⁶⁾. Esto permite que en el mercado chileno se regule una mayor cantidad de productos envasados que en el peruano. Por otro lado, México y Argentina incluyeron la presencia de octógonos en envases pequeños, colocando un único octógono con un número, el cual indica la cantidad total de octógonos que lleva este alimento ^(7,8). Estas experiencias evidencian que es viable colocar octógonos en empaques pequeños para informar a la población de su contenido.

En 2017, en el proyecto de Manual de la Ley N.º 30021 se estableció 20 cm² como límite de tamaño para la colocación de octógonos; sin embargo, al año siguiente en la publicación oficial del Manual este límite se incrementó a 50 cm² ⁽⁹⁾. Al respecto, las autoridades del Ministerio de Salud declararon que este límite se iba a ajustar conforme avance la implementación de la Ley ⁽¹⁰⁾, no obstante, hasta junio del 2023 no ha habido ajuste alguno. Eliminar este límite de tamaño del empaque frontal de las bebidas y alimentos procesados y ultraprocesados permitiría que todas las presentaciones de la totalidad de productos expendidos en el mercado peruano sean reguladas. Así, el uso de octógonos permitirá que la población, sobre todo los niños, niñas y adolescentes identifiquen las bebidas y alimentos libres de octógonos que realmente no superan los parámetros y que, de esta manera puedan tomar decisiones más saludables a la hora de adquirir alimentos ⁽¹¹⁾. Además, la presencia de estas advertencias en la totalidad de productos facilitaría el monitoreo del uso adecuado de los octógonos en todas las bebidas y alimentos procesados y ultraprocesados del mercado peruano.

Una limitación de este estudio fue que la muestra no es representativa de la totalidad de galletas ultraprocesadas que se expenden en el mercado peruano. Además, la recolección fue realizada en supermercados y *minimarkets*, y no abarcó otros establecimientos de venta de alimentos envasados.

En conclusión, nuestros resultados muestran que casi la totalidad de las galletas en presentaciones pequeñas tienen altos contenidos de azúcar y grasas saturadas pero que, muchas no llevan los octógonos correspondientes en sus empaques individuales porque el área frontal de su empaque

es menor a 50 cm², y otras por desobedecer la regulación, lo cual revela que la restricción del uso de octógonos por el tamaño del empaque frontal permite que el 78,1% de galletas ultraprocesadas que tienen alto contenido de azúcar y grasas saturadas no presenten octógonos, lo que contraviene el derecho a la información y la promoción de hábitos saludables, principalmente en los niños, niñas y adolescentes quienes tienen mayor cercanía a los productos de tamaño pequeño. Resulta relevante realizar estudios que amplíen la información presentada en diferentes categorías de bebidas y alimentos envasados.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. MMH: Conceptualización. Metodología. Investigación. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición. KYS: Conceptualización. Metodología. Investigación. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición. LSG: Conceptualización. Metodología. Redacción–revisión y edición. FDC: Conceptualización. Metodología. Administración del proyecto. Supervisión. Redacción–revisión y edición.

Financiamiento. La recolección de los datos utilizados en este manuscrito fue financiada a través de una Carta de Entendimiento con la Organización Panamericana de la Salud y por Bloomberg Philanthropies.

Conflictos de interés. Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Congreso de la República. Ley de promoción de la alimentación saludable para niños, niñas y adolescentes [Internet]. Ley N.º 30021. Lima, Perú; 2013 [citado el 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://leyes.congreso.gob.pe/Documentos/Leyes/30021.pdf>.
2. Ministerio de Salud. Decreto Supremo que aprueba el Reglamento de la Ley N.º 30021, Ley de Promoción de la Alimentación Saludable [Internet]. Decreto Supremo N.º 017-2017-SA. Lima, Perú; 2017 [citado el 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-aprueba-el-reglamento-de-la-ley-n-30021-decreto-supremo-n-017-2017-sa-1534348-4/>.
3. Ministerio de Salud. Manual de Advertencias Publicitarias en el marco de lo establecido en Ley N.º 30021, Ley de promoción de la alimentación saludable para niños, niñas y adolescentes, y su Reglamento aprobado por Decreto Supremo N.º 017-2017-SA [Internet]. Decreto Supremo No 012-2018-SA. Lima, Perú; 2018 [citado el 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/download/url/aprueban-manual-de-advertencias-publicitarias-en-el-marco-de-decreto-supremo-n-012-2018-sa-1660606-1>.
4. Saavedra-García L, Meza-Hernández M, Yabiku-Soto K, Hernández-Vásquez A, Kesar HV, Mejía-Victorio C, et al. Oferta y publicidad de alimentos y bebidas en instituciones educativas y entornos escolares de Lima Metropolitana. Un estudio exploratorio. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;37:726–32. doi: [10.17843/rpmpesp.2020.374.5838](https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2020.374.5838).
5. Instituto Nacional de Calidad. Guía Peruana Alimentos Envasados Guía de implementación de los octógonos en el etiquetado de alimentos procesados GP 110-2022. R.D. N.º 012-2022-INACAL-DN. Lima: INACAL; 2022.
6. Gobierno de Chile. Manual de etiquetado nutricional de alimentos. Tercera edición [Internet]. Santiago: Ministerio de Salud; 2022 [citado el 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/>

- [uploads/2019/06/MANUAL-DE-ETIQUETADO-ALIMENTOS-3%C2%B0Ed.-2022.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/654130/MANUAL_DE_LA_MODIFICACION_NOM-051.pdf).
7. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de la Secretaría de Salud. Manual de modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010. Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados [Internet]. México: COFEPRIS; 2020 [citado el 5 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/654130/MANUAL_DE_LA_MODIFICACION_NOM-051.pdf.
 8. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Manual de aplicación. Rotulado nutricional frontal. Aplicación de la Ley N.º 27642 y el Decreto N.º 151/22 [Internet]. Buenos Aires, Argentina; 2021 [citado el 5 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_manual_rotulado_nutricional_frontal.pdf.
 9. Alvarez-Cano J, Caverro V, Diez-Canseco F. Idas y venidas del diseño de la política de alimentación saludable en el Perú: análisis comparativo de sus documentos regulatorios. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2022;480–8. doi: [10.17843/rpmesp.2022.394.11896](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2022.394.11896).
 10. Rosales S. Minsa evaluará incluir a productos de menor tamaño en obligación de llevar octógonos ECONOMIA. *Gestión*. 17 de junio del 2019 [citado el 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://gestion.pe/economia/alimentacion-saludable-minsa-evaluara-reducir-tamano-minimo-productos-obligados-incluir-octogonos-270452-noticia/>.
 11. Correa T, Fierro C, Reyes M, Dillman Carpentier FR, Taillie LS, Corvalan C. “Responses to the Chilean law of food labeling and advertising: exploring knowledge, perceptions and behaviors of mothers of young children”. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16(1):21. doi: [10.1186/s12966-019-0781-x](https://doi.org/10.1186/s12966-019-0781-x).

CARTA AL EDITOR

CAMBIOS EN EL CONTROL GLUCÉMICO ANTES Y DESPUÉS DE LA CUARENTENA POR LA COVID-19

CHANGES IN GLYCEMIC CONTROL BEFORE AND AFTER COVID-19 QUARANTINE

Javier R. Murillo-Valle^{1,a}, Juan L. Meza-Ponte^{1,b}¹ Hospital Vitarte, Lima, Perú.^a Médico cirujano, médico especialista en Endocrinología; ^b médico cirujano, médico especialista en Medicina Interna.

Sr. Editor. En el Perú, el 5 de marzo del 2020 se confirmó el primer caso importado de COVID-19. El 15 de marzo se declaró el estado de emergencia nacional disponiéndose el aislamiento social obligatorio. Diferentes estudios demostraron que los países que dispusieron la cuarentena en sus poblaciones produjeron la interrupción de las atenciones y el retraso de los tratamientos⁽¹⁾. En nuestro país, la cuarentena modificó las costumbres generando un aumento en el sedentarismo y el consumo de carbohidratos. Estos cambios pudieron haber alterado el control glucémico (CG) en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

El estudio UKPDS demostró los beneficios del adecuado CG al reducir la prevalencia de las complicaciones microvasculares⁽²⁾; así mismo, todas las guías recomiendan un enfoque individual y multifactorial sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular; por ejemplo, los cambios a un estilo de vida saludable, un equilibrio emocional y la medicación adecuada bajo la supervisión médica son la base de un adecuado control^(3,4). Estos fueron alterados en la cuarentena.

Los reportes del CG durante la cuarentena fueron variados. Se plantea que el impacto en el CG será diferente según el país y el tipo de diabetes. No se encontraron estudios relacionados al CG en el Perú. Por tal razón, se realizó un estudio

observacional con el objetivo evaluar el CG en pacientes con DM2 antes y después de la cuarentena por la COVID-19. El estudio fue aprobado y autorizado por la Unidad de Docencia e Investigación y por el Comité de ética del Hospital De Vitarte, con código de aprobación: N.º 03-2023-CIEI/HV.

Según la American Diabetes Association (ADA), el buen CG se define como una hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) con valores por debajo del 7%⁽³⁾. Las visitas al consultorio externo de Endocrinología se definieron como "C1" cuando fue realizada previa a la cuarentena entre julio del 2019 a febrero del 2020 y como "C2" a la realizada luego de la cuarentena entre julio del 2022 a setiembre del 2022. Se seleccionaron a 232 pacientes en C2 mediante un diseño no probabilístico por conveniencia, los datos de C1 de los mismos pacientes se obtuvieron de las historias clínicas. Se seleccionó una muestra de 88 pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: tener diagnóstico de DM2 seis meses antes de la cuarentena y ser mayores de 18 años. Se excluyeron a los hospitalizados en los últimos seis meses a la toma de análisis, a quienes presentaron enfermedad oncológica u otro tipo de diabetes, que tenían un análisis fuera de la institución o aquellos con datos incompletos.

Se incluyeron variables como la edad, sexo, tiempo de enfermedad y parámetros diabéticos como la glucosa basal, HbA1c, IMC, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, creatinina. Se considero a la HbA1c como base para la definición de CG⁽⁵⁾. Se evaluaron las diferencias de las medias entre C1 y C2 de forma general.

Se utilizo la estadística descriptiva para el cálculo de medias y desviación estándar. Con respecto a la estadística analítica; se utilizó la prueba de T de Student para muestras relacionadas. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Todos los cálculos se realizaron con el programa estadístico Stata 17.

Las características de la muestra en C1 se muestran en el material suplementario. La mayoría fueron mujeres (69,3%); la media de edad fue de 60,86 (DE: 9,81) años; el tiempo de enfermedad fue de 12,43 (DE: 8,36) años, la glucosa en ayunas fue de 161 ± 66 mg/dl y la HbA1c fue de 8,70% (DE: 2,41). Se encontró un incremento significativo en la media de la HbA1c antes y después de la cuarentena por la COVID-19 (C1: 8,70 vs. C2: 9,42, $p=0,005$). También se encontró el incremento significativo de LDL sérico. En los demás parámetros diabéticos no se encontraron diferencias significativas (Tabla 1).

Diferentes estudios que evaluaron el impacto de la cuarentena en el CG en la DM2 reportaron resultados variables. Tannus *et al.* observaron que los valores de hemoglobina glicosilada disminuyeron luego del uso de insulina⁽⁶⁾. Psoma *et al.* descubrieron una disminución significativa en la glicemia, durante el confinamiento⁽⁷⁾. En India se informó un incremento de los valores de HbA1c después de tres semanas de cuarentena, con hallazgos similares en China y Corea⁽⁸⁾.

Citar como: Murillo-Valle JR, Meza-Ponte JL. Cambios en el control glucémico antes y después de la cuarentena por la COVID-19. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):372-3. doi: [10.17843/rpmesp.2023.403.12830](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.403.12830).

Correspondencia: Javier Roberto Murillo Valle; javiermurillov@hotmail.com

Recibido: 25/04/2023 **Aprobado:** 06/09/2023 **En línea:** 25/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Tabla 1. Diferencia en el control glucémico y covariables antes (C1) y después (C2) de la cuarentena por la COVID-19.

Variables	C1 Media ± DE	C2 Media ± DE	Valor de p
HbA1c	8,70 ± 2,40	9,42 ± 2,70	0,005
Glucosa (mg/dl)	161,09 ± 66,40	181,14 ± 82,20	0,066
IMC (kg/m ²)	28,67 ± 5,40	29,44 ± 5,80	0,058
PAS (mmHg)	125,30 ± 15,80	128,00 ± 17,00	0,273
PAD (mmHg)	74,30 ± 9,50	73,90 ± 10,80	0,799
Colesterol (mg/dl)	187,32 ± 58,50	192,70 ± 47,00	0,357
LDL (mg/dl)	96,49 ± 38,70	107,83 ± 34,20	0,012
HDL (mg/dl)	48,31 ± 10,40	50,65 ± 9,90	0,115
Triglicéridos (mg/dl)	170,38 ± 131,80	186,35 ± 91,90	0,071
Creatinina (mg/dl)	0,73 ± 0,17	0,75 ± 0,25	0,496

C1: visita al consultorio externo de Endocrinología entre julio del 2019 a febrero del 2020

C2: visita al consultorio externo de Endocrinología entre julio del 2022 a setiembre del 2022.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada, IMC: Índice de masa corporal, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, DE: Desviación estándar,

Esto puede ser explicado por factores como el estrés psicológico y a la dificultad para obtener medicamentos y atención médica. Una revisión sistemática y metaanálisis se encontró un incremento en los niveles de HbA1c⁽⁹⁾. Estos resultados son similares a los obtenidos por nuestro estudio.

Como limitación del estudio se debe reconocer que la muestra no fue muy grande; sin embargo, es similar a estudios previos que compararon el control glicémico de pacientes con DM2 antes y después de la cuarentena por la COVID-19. La obtención de datos, en retrospectiva, disminuyó nuestra muestra. No se realizó un análisis ajustado por variables como la terapia, comorbilidades o cambios en el estilo de vida, las cuales pueden ser factores de confusión debido a que pueden influir en el CG.

En conclusión, se encontró un incremento significativo de la HbA1c y LDL en pacientes con DM2 después de la cuarentena por la COVID-19. Este estudio muestra un incremento de los valores de HbA1c posiblemente por un menor

acceso a la atención de salud. Se necesitan más investigaciones para fortalecer la evidencia generada por este estudio.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. JMV: Conceptualización. Metodología. Investigación. Análisis formal. Redacción, revisión y edición. Supervisión. JMP: Investigación. Redacción. Revisión y edición.

Financiamiento. Autofinanciado.

Conflictos de interés. Los autores declaramos no tener conflicto de interés.

Material suplementario. Disponible en la versión electrónica de la RPMESSP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dyer O. Covid-19: Pandemic is having "severe" impact on non-communicable disease care, WHO survey finds. *BMJ*. 2020 Jun 3;369:m2210. doi: [10.1136/bmj.m2210](https://doi.org/10.1136/bmj.m2210).
- King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UK-PDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Nov;48(5):643-8. doi: [10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x).
- American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 1 January 2022;40(1):10-38. doi: [10.2337/cd22-as01](https://doi.org/10.2337/cd22-as01).
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023 May;29(5):305-340. doi: [10.1016/j.eprac.2023.02.001](https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001). Erratum in: *Endocr Pract*. 2023 Sep;29(9):746.
- Alonso N, Batule S. COVID-19 y diabetes mellitus. Importancia del control glucémico. COVID-19 y diabetes mellitus. Importancia del control glucémico. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(3):148-150. doi: [10.1016/j.arteri.2021.05.001](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.05.001).
- Tannus LRM, Zapelini RM, Cabizuca CA, Abi-Abib RC, Matheus ASM, Calassara PC, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on glycemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. 2022 Sep;77(3):455-460. doi: [10.1007/s12020-022-03137-1](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03137-1).
- Psoma O, Papachristoforou E, Kountouri A, Balampanis K, Stergiou A, Lambadiari V, et al. Effect of COVID-19-associated lockdown on the metabolic control of patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat*. 2020 Dec;34(12):107756. doi: [10.1016/j.jdiacomp.2020.107756](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107756).
- Tanji Y, Sawada S, Watanabe T, Mita T, Kobayashi Y, Murakami T, et al. Impact of COVID-19 pandemic on glycemic control among outpatients with type 2 diabetes in Japan: A hospital-based survey from a country without lockdown. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jun;176:108840. doi: [10.1016/j.diabres.2021.108840](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108840).
- Ojo O, Wang X, Ojo OO, Orjih E, Pavithran N, Adegboye A et al. The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Jan 19;19(3): 1095. doi: [10.3390/ijerph19031095](https://doi.org/10.3390/ijerph19031095).

CARTA AL EDITOR

EMERGENCIA SANITARIA POR DENGUE EN EL PERÚ: NECESIDAD DE UNA ASIGNACIÓN PRESUPUESTAL ACORDE A LA SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

DENGUE HEALTH EMERGENCY IN PERU: NEED FOR A BUDGET ALLOCATION IN LINE WITH THE EPIDEMIOLOGICAL SCENARIO

Nilthon Pisfil-Benites^{1,a}, Stalin Vilcarromero^{2,b},
Diego Azañedo^{3,c}

¹ Universidad Tecnológica del Perú, Chiclayo, Perú.

² Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, ESSALUD, Lima, Perú.

³ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

^a Contador público, magíster en Gestión y Políticas Públicas; ^b médico cirujano; ^c cirujano dentista, maestro en Estomatología.

Sr. Editor. Actualmente, la región de América enfrenta una emergencia sanitaria debido al dengue⁽¹⁾. Según el Ministerio de Salud (MINSA) de Perú, estamos atravesando la peor crisis sanitaria registrada en términos de incidencia y mortalidad por esta enfermedad. Hasta la semana epidemiológica 22 del año 2023, se han registrado 201 defunciones, una incidencia de 130 826 casos, y un alcance en 20 de los 24 departamentos a nivel nacional⁽²⁾. Asimismo, los departamentos más afectados son Piura, Lambayeque e Ica⁽²⁾.

Como respuesta a esta emergencia, el 20 de mayo del presente año se publicó el Decreto Supremo 096-2023-EF, que autoriza una transferencia presupuestal del sector público para el año fiscal 2023, a favor del MINSA, el Instituto Nacional de Salud (INS) y los diversos gobiernos regionales, con cargo a la Reserva de Contingencia del Ministerio de Economía y Finanzas (MEF), con el propósito de financiar las acciones de respuesta a corto plazo a nivel nacional⁽³⁾.

Citar como: Nilthon Pisfil-Benites N, Stalin Vilcarromero S, Azañedo D. Emergencia sanitaria por dengue en el Perú: necesidad de una asignación presupuestal acorde a la situación epidemiológica. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):374-6. doi: [10.17843/rpmesp.2023.402.13117](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.402.13117).

Correspondencia: Nilthon Pisfil Benites; c26592@utp.edu.pe

Recibido: 11/07/2023 **Aprobado:** 23/08/2023 **En línea:** 26/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

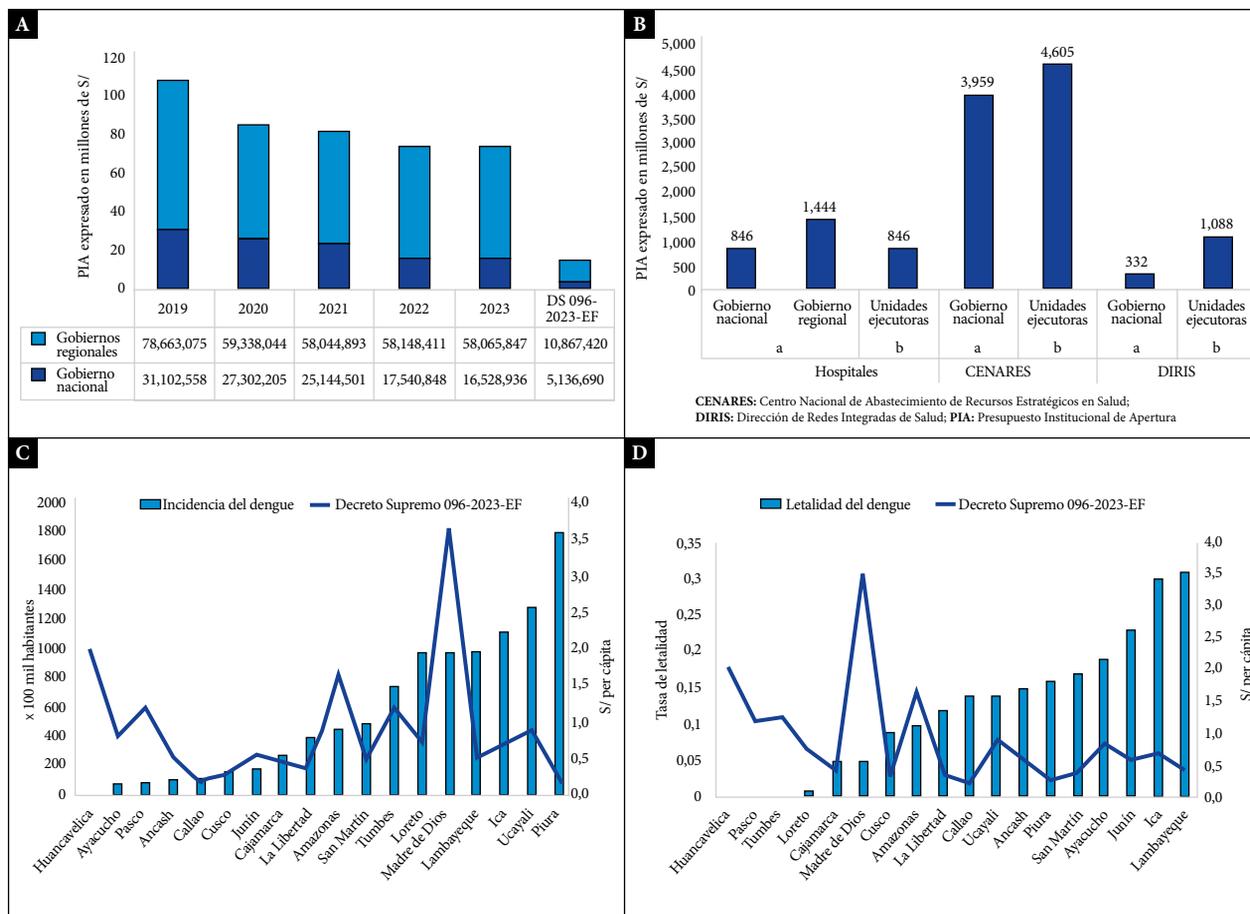
La transferencia aprobada fue de S/ 34,010,329.00 para las instituciones mencionadas.

Con el objetivo de evaluar la pertinencia en la asignación presupuestal del DS 096-2023-EF, se realizó el presente análisis a nivel departamental comparar la asignación de recursos con las tasas de incidencia y letalidad del dengue. La asignación presupuestal se obtuvo del módulo de ejecución del gasto de emergencias - Lluvias del portal web del Ministerio de Economía y Finanzas⁽⁴⁾. Se utilizó la información presupuestal de la actividad «Evaluación, diagnóstico y tratamiento de enfermedades metaxénicas» a nivel del gobierno nacional (S/ 5,136,690.00), y gobiernos regionales (S/ 10,867,420.00), conjuntamente con sus respectivas unidades ejecutoras. Asimismo, se utilizaron los datos departamentales de incidencia por 100,000 habitantes y las tasas de letalidad por dengue, obtenidos de la Sala situacional diaria de Dengue, consultada el 06 de junio de 2023⁽⁵⁾. Para realizar una comparación adecuada de los recursos asignados entre los gobiernos regionales, se calculó la asignación presupuestal per cápita en el marco del DS 096-2023-EF, tomando en cuenta la población departamental del 2022.

Se identificó una disminución del presupuesto asignado a las enfermedades metaxénicas y zoonosis entre los años 2019 y 2023, tanto en el gobierno nacional como regionales (Figura 1). En cuanto a la asignación de presupuesto para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades metaxénicas, la mayoría de los recursos fueron distribuidos en diversos gobiernos regionales. La mayor parte del presupuesto asignado según el DS 096-2023-EF fue destinado al Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud (CENARES) tanto a nivel del gobierno nacional como sus unidades ejecutoras (Figura 1).

A nivel departamental las mayores incidencias de dengue × 100 000 habitantes se identificaron en Piura, Ucayali, Ica y Lambayeque, aunque las asignaciones presupuestales per cápita en estos departamentos, están entre las más bajas a nivel nacional (Figura 1). El departamento con la asignación presupuestal más alta a nivel nacional fue Madre de Dios, que ocupa el quinto lugar en términos de incidencia y el decimo-cuarto lugar en términos de letalidad (Figura 1). Las cuatro regiones con mayor letalidad por dengue (Lambayeque, Ica, Junín y Ayacucho), tienen los presupuestos per cápita más bajos en el marco del DS 096-2023-EF.

Nuestros resultados muestran que la asignación presupuestal para la «Evaluación, diagnóstico y tratamiento de enfermedades metaxénicas» en el marco del DS 096-2023-EF, no es coherente con las necesidades en términos de incidencia y letalidad en la mayoría de los departamentos peruanos. Este problema de asignación presupuestal podría deberse a que algunos de los departamentos que ahora muestran las cifras más altas de indicadores, no habían tenido tal impacto en los años anteriores, con excepción de Piura, Lambayeque e Ica que presentaron incremento de casos en los últimos años, con las cifras más altas en el 2022, así como en el año



Fuente: MEF, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades e INEI.

Figura 1. Asignación presupuestal del DS 096-2023-EF en el gobierno central y algunas regiones del Perú. **(A).** Comparación del Presupuesto Institucional de Apertura (PIA) durante el período 2019-2023 y la asignación presupuestal del DS 096-2023-EF, asignados para la evaluación, diagnóstico y tratamiento de enfermedades metaxénicas a nivel de gobierno nacional y algunos gobiernos regionales del Perú. **(B).** Distribución del presupuesto asignado por DS 096-2023-EF para el producto: (a) diagnóstico y tratamiento de enfermedades metaxénicas y (b) la categoría presupuestal: enfermedades metaxénicas y zoonosis, en las diferentes unidades ejecutoras, gobierno nacional y regionales. **(C).** Distribución del presupuesto asignado por DS 096-2023-EF para la actividad: Evaluación, diagnóstico y tratamiento de enfermedades metaxénicas (per cápita) en regiones e incidencia (x 100 mil habitantes) regional por dengue. **(D).** Distribución del presupuesto asignado por DS 096-2023-EF para la actividad: Evaluación, diagnóstico y tratamiento de enfermedades metaxénicas (per cápita) y porcentaje de letalidad regional por dengue.

2017, cuando ocurrió la epidemia más grande a nivel nacional asociado al Fenómeno de El Niño Costero ⁽²⁾. Por lo tanto, el impacto del dengue en esos departamentos durante el 2023 era previsible, debido a los fenómenos climáticos ocurridos en la primera mitad del año.

Existe la necesidad de tomar medidas urgentes para mitigar este problema. En primer lugar, la asignación presupuestal por transferencias o habilitaciones, deben ser distribuidas considerando criterios epidemiológicos en tiempo real que deben estar basados en un adecuado monitoreo y evaluación de las actuales y cambiantes necesidades de cada departamento, tales como la actual distribución de casos y la tasa de letalidad. Asimismo, se debe tomar en cuenta otros factores que pueden jugar un rol en la letalidad alcanzada en el presente año, como el hecho de que la enfermedad del dengue se ha extendido a zonas no endémicas cuya infraestructura, logística y personal de salud deben adaptarse y prepararse para afrontar esta epidemia de dengue.

Mientras tanto, han sido necesarios la capacitación y el despliegue de especialistas y de más personal de salud a las zonas más afectadas del país para el manejo adecuado de los casos. Todo esto implica mayor presupuesto en recursos humanos, viáticos, exámenes de laboratorio y radiodiagnóstico, logística para la implementación de centros de hidratación u hospitalización. Pero, además, se sabe que, para la contención de un brote o epidemia de dengue, el control vectorial es determinante y requiere de personal capacitado, uso de equipo de fumigación e insecticida adecuados. Por último, dentro de este plan de intervención en los departamentos más afectados, debe incluirse la educación masiva para prevenir el dengue.

En conclusión, existe la necesidad de realizar una reasignación del presupuesto para el control de la epidemia del dengue y disminución de su impacto. Asimismo, las asignaciones presupuestales futuras deben considerar además del histórico de casos y regiones, y la vigilancia epidemiológica

y entomológica en tiempo real, las proyecciones basadas en fenómenos climáticos como El Niño.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. NPB y DA: Conceptualización. Metodología. NPB: Análisis formal. Curación de datos. DA: Redacción-borrador original. NPB, SV y DA: Escritura-revisión. Edición.

Financiamiento. Autofinanciado.

Conflictos de interés. Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dengue emergency in the Americas: time for a new continental eradication plan. *Lancet Reg Health Am.* 2023;22:100539. doi: 10.1016/j.lana.2023.100539.
2. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Sala situacional de Dengue [Internet]. Lima: MINSA; 2023 [cited 2023 Jun 22]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/uploads/Nacional_dengue.html.
3. Ministerio de Economía y Finanzas. Decreto Supremo N.º 096-2023-EF [Internet]. Lima: MEF; 2023 [cited 2023 Jun 22]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/mef/normas-legales/4245148-096-2023-ef>.
4. Ministerio de Economía y Finanzas. Transparencia Económica [Internet]. Lima: MEF; 2023 [cited 2023 Jun 22]. Disponible en: https://apps5.mineco.gob.pe/emergencia_lluvias/Navegador/default.aspx?y=2023&ap=ActProy&ar=Todos.
5. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Sala situacional diaria de Dengue [Internet]. Lima: MINSA; 2023 [cited 2023 Jun 22]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/diaria/#nacional>.

CARTA AL EDITOR

PRIMERA DESCRIPCIÓN DE INFECCIÓN POR EL SUBCOMPLEJO *Acinetobacter pittii* / *lactucae* EN EL PERÚ

FIRST DESCRIPTION OF AN INFECTION BY *Acinetobacter pittii* / *lactucae* SUBCOMPLEX IN PERU

Carla Andrea Alonso¹, Jorge Choque-Matos^{2,b}, Fernando Guibert^{3,c}, Beatriz Rojo-Bezales^{4,d}, María López^{4,d}, Rocio Egoávil-Espejo^{3,e}, Patricia Gonzales^{5,f}, Carmen Valera-Krumdieck^{6,g}, María J. Pons^{3,h}, Yolanda Saénz^{4,d}, Joaquim Ruiz^{2,3,h}

¹ Departamento de Diagnóstico Biomédico, Laboratorio de Microbiología, Hospital San Pedro, Logroño, España.

² Grupo de Medicina Regenerativa, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

³ Grupo de Investigación en Dinámicas y Epidemiología de la Resistencia a Antimicrobianos - «One Health», Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

⁴ Área de Microbiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja, Logroño, España.

⁵ Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú.

⁶ Servicio de Patología Clínica, área de Microbiología, Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú.

^a Doctor en Biología, facultativo especialista de Área de Microbiología y Parasitología Clínica; ^b médico cirujano, magister en Educación Superior con Mención en Investigación Universitaria; ^c químico farmacéutico; ^d doctor en Bioquímica y Biología Molecular y Celular; ^e bachiller en Biología; ^f médico infectólogo; ^g médico patólogo clínico; ^h doctor en Biología.

Sr. Editor. Si bien el *Acinetobacter baumannii* es la especie más conocida del género *Acinetobacter*, existen otras especies que pueden causar infecciones severas. Entre estas, destaca un grupo de especies próximas filogenéticamente e indistinguibles por procedimientos estándar de *A. baumannii* que junto a *A. calcoaceticus* conforman el complejo *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* (ACB)⁽¹⁾. En esta carta, presentamos el primer caso documentado de aislamiento de *A. pittii* / *lactucae* como causa de infección hospitalaria en Perú.

Citar como: Alonso CA, Choque-Matos J, Guibert F, Rojo-Bezales B, López M, Egoávil-Espejo R, et al. Primera descripción de infección por el subcomplejo *Acinetobacter pittii* / *lactucae* en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(3):377-8. doi: 10.17843/rpmesp.2023.403.12721.

Correspondencia: Joaquim Ruiz; jruizb@cientifica.edu.pe

Recibido: 18/03/2023 **Aprobado:** 16/08/2023 **En línea:** 25/09/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2023, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

El aislamiento se realizó de un paciente varón de 23 años con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo, en tratamiento antirretroviral y diagnóstico de tuberculosis intestinal (fecha de diagnóstico: 15/07/2020), que ingresó en estadiaje 2C (carga viral: 40 copias, conteo de CD4: 231 cel/mL) al Servicio de Emergencias el 8 de enero de 2021, presentando dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos y constipación por 5 días, siendo valorado como obstrucción intestinal. Al examen clínico, el paciente se encontraba en mal estado general, hemodinámicamente inestable, signo de rebote abdominal y marcadores serológicos de sepsis. Se le realizó una tomografía, que evidenció líquido libre en cavidad y neumoperitoneo. El 09/01/2021 fue intervenido por una perforación de ciego, colon ascendente e íleon terminal, por lo que se realizó una hemicolectomía derecha e ileostomía. En el día postoperatorio 13, se observó herida de ileostomía eritematosa, dolorosa a la palpación y secreción blanquecina. Recibió tratamiento empírico con meropenem y vancomicina, luego fue modificado a gentamicina (dosis de 7 mg/Kg cada 24 horas por 7 días) y metronidazol basado en un antibiograma. El paciente fue dado de alta después de 33 días, realizándose una restitución de tránsito intestinal (Tabla Suplementaria 1).

El aislamiento se identificó inicialmente como ACB mediante métodos automatizados (VITEK-2, BioMérieux, Marcy l'Etoile, France), confirmándose por MALDI-TOF (MALDI Biotyper®, Bruker Daltonics GmbH & Co. KG, Bremen, Alemania), y utilizando las bases de datos MBT Compass Library DB-6903 (V.6) (mayo 2016) y MBT Compass Library V11.0.0.0 (julio 2021) como un probable *A. pittii* o *A. lactucae* (Tabla 1 y Tabla Suplementaria 2). La amplificación (Tabla Suplementaria 3) y secuenciación del 16S rRNA coincidieron y mostraron un 100,0% de similitud con *A. pittii* y 99,5% con *A. lactucae* (Tabla 1). Debido a la alta similitud con ambas especies, el aislamiento fue clasificado como *A. pittii* / *lactucae*.

El aislado mostró elevados niveles de resistencia y se clasificó como multidrogorresistente y potencialmente extremadamente resistente (XDR), siendo sensible únicamente a amikacina y colistina, así como intermedio a gentamicina y tigeciclina (Tabla Suplementaria 4). Los análisis moleculares mostraron la presencia de los genes *bla*_{PER}, *bla*_{OXA-23G}, *bla*_{OXA-24G}, *bla*_{NDM} y *bla*_{VIM} (Tabla Suplementaria 3).

La nomenclatura actual de *A. pittii* se estableció en 2013, aunque previamente se había descrito a esta especie como *genoespecie* 3⁽²⁾. *A. lactucae* fue identificado en 2016, como un microorganismo filogenéticamente muy cercano a *A. pittii*⁽³⁾. A menudo, las infecciones por estas especies son subdiagnosticadas y se confunden con *A. baumannii* o se reportan como ACB. La técnica de MALDI-TOF permite clasificar de manera sencilla y rápida los microorganismos a nivel de especie, incluyendo aquellas que forman parte del complejo ACB⁽²⁾. Esta técnica presenta innumerables ventajas, como su alto rendimiento, facilidad de uso, necesidad de una mínima cantidad de colonia y rapidez en la obtención de resultados. Entre las desventajas están, el elevado costo del equipamiento o la dificultad que puede suponer la iden-

Tabla 1. Identificación del aislamiento clínico.

Microorganismo	MALDI-TOF		16S rRNA	
	MBT DB-6903 (V6)	MBT V11.0.0.0	%	Identidad ^a
<i>A. pittii</i>	2,02	2,05	100,0	1449/1449
<i>A. lactucae</i>	ND ^b	2,18	99,5	1442/1449

^aNúmero de bases concordantes / número total de bases comparadas. En ambos casos se indican las mejores comparaciones según blastn.

^bNo disponible. *A. lactucae* no está presente en la base de datos MBT Compass Library DB-6903 (V6).

tificación de microorganismos estrechamente relacionados o no presentes en la base de datos, por ello, es importante precisar la versión de la base de datos utilizada en los estudios de MALDI-TOF. Así, mientras en la base de datos MBT Compass Library DB-6903 (V.6) de mayo de 2016, no estaba registrado *A. lactucae*, este ya aparece en MBT Compass Library V11.0.0.0 de julio de 2021.

El análisis molecular reveló la presencia de múltiples genes codificantes de carbapenemasas y adicionalmente de una β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) tipo *bla*_{PER}. Baraka *et al.*, analizando los genomas de diferentes miembros del género *Acinetobacter* (excluyendo *A. baumannii*), mostraron que *A. pittii* albergaba hasta 28 genes distintos que codificaban diferentes β -lactamasas ⁽⁴⁾. Asimismo, mostraron que las detectadas en el presente estudio ya habían sido identificadas previamente en esta especie ⁽⁴⁾. La presencia de hasta cinco β -lactamasas (cuatro de ellas carbapenemasas) muestra el potencial de estas especies para adquirir múltiples mecanismos de resistencia. Cabe destacar que, este sería el primer caso confirmado en Perú de *A. pittii* / *A. lactucae* multidrogresistente y portador de *bla*_{PER}, *bla*_{OXA-23G}, *bla*_{OXA-24G}, *bla*_{NDM} y *bla*_{VIM}.

La principal limitación del presente estudio es la incapacidad de poder definir si el aislado era *A. pittii* o *A. lactucae*, o incluso una especie no identificada filogenéticamente próxima a ellas. No obstante, se muestra la presencia de especies de *Acinetobacter* diferentes a *A. baumannii* en entornos hospitalarios.

En resumen, la presencia de *A. pittii* / *A. lactucae* multidrogresistente en herida quirúrgica es descrita por primera vez en Perú. La falta de datos sobre estas especies en el país posiblemente se deba más a la dificultad de identificación precisa que a su rareza como agentes infecciosos. El desarrollo de estudios diseñados para determinar su prevalencia real permitirá conocer la relevancia de estas otras especies del grupo ACB en Perú y contribuirá a un manejo más eficiente de los pacientes.

Contribuciones de autoría. Todos los autores declaran que cumplen los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. MJP, YS y JR: Conceptualización. Metodología. Adquisición de fondos. Redacción - borrador original. Redacción - revisión y edición. CAA, FG, BR-B, ML y RE-E: Investigación. Análisis formal. Validación. Redacción - borrador original. Redacción - revisión y edición. JC-M y PG: Investigación. Redacción - borrador original. Redacción - revisión y edición. CV-K: Recursos. Redacción - borrador original. Redacción - revisión y edición.

Financiamiento. Este trabajo ha sido financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica (FONDECYT - Perú) y por Universidad Científica del Sur en el marco del «Proyecto de Mejoramiento y Ampliación de los Servicios del Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica» (número de contrato 08-2019-FONDECYT-BM-INC-INV).

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Material suplementario. Disponible en la versión electrónica de la RPMESP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vijayakumar S, Biswas I, Veeraghavan B. Accurate identification of clinically important *Acinetobacter* spp.: an update. *Future Sci OA*. 2019;5:FSO395. doi: 10.2144/fsoa-2018-0127.
- Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, van der Reijden TJ, Deschaght P, Passet V, *et al.* Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res Microbiol*. 2011;162:393-404. doi: 10.1016/j.resmic.2011.02.006.
- Rooney AP, Dunlap CA, Flor-Weiler LB. *Acinetobacter lactucae* sp. nov., isolated from iceberg lettuce (Asteraceae: *Lactuca sativa*). *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66:3566-72. doi: 10.1099/ijsem.0.001234.
- Baraka A, Traglia GM, Montaña S, Tolmasky ME, Ramirez MS. An *Acinetobacter* non-*baumannii* population study: antimicrobial resistance genes (ARGs). *Antibiotics*. 2020;10:16. doi: 10.3390/antibiotics10010016.

INSTRUCCIONES PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS A LA *REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA*

La RPMESP recibe manuscritos en idioma español e inglés, relacionados a temas de interés para la salud pública o medicina experimental, que no hayan sido publicados de manera parcial o total, que no hayan sido enviados simultáneamente a otras revistas científicas. Los manuscritos depositados en servidores de preprints (prepublicaciones) certificados si son elegibles para ser evaluados para publicación en la RPMESP.

Tanto el registro y envío de los documentos deben ser realizados por el autor corresponsal.

Enviar un artículo a la RPMESP

1. Si no está registrado en nuestro sistema, seleccione el botón de “Registrarse” en la esquina superior derecha. Luego debe llenar la ficha que aparece a continuación.
2. Si ya está registrado, seleccione el botón “Entrar” e ingrese con su usuario y contraseña.
3. Una vez haya ingresado al sistema con su cuenta, por favor seguir los pasos en nuestro. Instructivo para enviar su manuscrito.

Documentación obligatoria

Los documentos obligatorios deben ser presentados siguiendo detalladamente la descripción que se puede encontrar en nuestra sección de “Instrucciones para autores”. Los siguientes documentos deben estar incluidos de manera obligatoria en el envío:

Declaración jurada

La declaración Jurada incluye el título del manuscrito, el tipo de sección en la cual se propone la publicación, declaraciones de carácter ético, declaración de contribuciones de autoría, declaración de fuentes de financiamiento, declaración de conflictos de intereses, declaración de autoría y contribuciones, declaración de preprint (prepublicación) y la declaración relacionada a si el manuscrito ha sido publicado anteriormente en algún evento científico o forma parte de una tesis. Se recomienda leer exhaustivamente cada enunciado. El documento se encuentra disponible para descarga en formato editable en Word; sin embargo, al momento de hacer el envío este debe estar en formato PDF.

Consideraciones importantes

- Los documentos obligatorios deben seguir estrictamente lo indicado en nuestra sección de “Instrucciones para Autores” para cada uno de ellos.
- Asegurarse que la primera sección del texto del artículo, denominada “Primera página” esté incluida en el archivo, de lo contrario, no se aceptará el envío.
- No se aceptarán los envíos que no adjunten la documentación obligatoria; de ser así, se le informará al autor corresponsal que el manuscrito no fue recibido.
- Todos los autores deben ser registrados en el sistema OJS al momento de ingresar los metadatos durante el proceso de envío; estos deben estar en el mismo orden en el que aparecen en el manuscrito.
- Incluir el ORCID de cada autor (verifique si se encuentra vigente) en el sistema OJS. Si el sistema reporta el siguiente mensaje de error: “El ORCID que has especificado no es válido”, éste se debe colocar solamente en la Primera página de su artículo.
- Revise el estado de su envío a través del sistema OJS ingresando con su usuario y contraseña.
- Cada archivo cargado debe tener un tamaño máximo de 10 MB.
- Al registrar el artículo, se le asignará un código único de identificación, el cual se usará durante todo el proceso editorial.
- La Declaración Jurada debe estar adecuadamente llenada y firmada por el autor corresponsal. Se recomienda leer exhaustivamente el documento antes de enviarlo por el sistema. La Declaración Jurada debe estar en formato PDF.
- Los autores afiliados al INS del Perú deben presentar una copia escaneada del cargo que certifique que su propuesta de publicación es de conocimiento del Director General de su centro u oficina.
- Si la investigación involucra a seres humanos y animales (tipos de artículos que requieren aprobación ética), se debe adjuntar el código o documento de la aprobación

- de un comité institucional de ética en investigación. Este aspecto se debe especificar dentro de la subsección de aspectos éticos en la sección de Materiales y métodos.
- Las investigaciones observacionales y experimentales en tuberculosis o COVID-19, realizadas en el Perú, deben estar registradas en la plataforma de Proyectos de Investigación en Salud (PRISA), por lo cual debe adjuntarse el código de registro generado por dicha plataforma. Este aspecto se debe especificar dentro de la sección de Materiales y métodos.
 - En el caso del Perú, los ensayos clínicos deben estar registrados en la plataforma del Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC). En el caso de otros países, en alguno de los registros primarios de la Red de Registros de la Organización Mundial de Salud o registros aprobados por la International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE. En ambos casos, se deberá adjuntar el código de registro generado. Este aspecto se debe especificar dentro de la sección de Materiales y métodos.

NOTA. - Si tiene problemas con el envío, se puede comunicar con nosotros mediante el correo rpmesp@ins.gob.pe.

Guía de formato general

Los archivos correspondientes al texto del artículo, figuras y tablas deben estar en formato editable (Microsoft Word®, Microsoft Excel®, etc.).

- El tipo de letra debe ser Arial, tamaño 10, e interlineado de espacio y medio (1,5 líneas).
- La RPMESP utiliza el Sistema Internacional de Unidades.

- La RPMESP utiliza el Código Internacional de Nomenclatura Zoológica para los nombres científicos de animales y el Código Internacional de Nomenclatura para algas, hongos y plantas. Los nombres científicos (familia, género, especie) deben ir en cursiva.
- La RPMESP sigue las recomendaciones de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) para la nomenclatura de los compuestos químicos.
- Las abreviaturas, siglas y acrónimos deben acompañar al nombre completo que representan cuando se mencionan por primera vez en el cuerpo del texto. Por ejemplo: Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH, por sus siglas en inglés).
- En el texto del artículo, al referirse a dos autores, se debe colocar los apellidos de ambos (p. ej. Gutiérrez y Cáceres). Al referirse a tres o más autores, se debe señalar el apellido del primer autor seguido del término *et al.*
- Las llamadas al pie de las tablas o las figuras, deberán utilizar las letras del alfabeto español en minúscula y superíndice en orden ascendente.
- Los valores de p deben tener tres cifras decimales; los estimadores estadísticos y las medidas de fuerza de asociación, dos cifras decimales; los porcentajes, una cifra decimal. En la redacción en español se usará la coma decimal, mientras que el punto decimal debe usarse en el texto en inglés.
- En las referencias bibliográficas se deberá incluir el código doi de las publicaciones electrónicas (p. ej., doi: 10.17843/rpmesp.2021.382.6562).
- La sección de Primera Página debe encontrarse al principio del texto del manuscrito

Tabla 1. Extensión máxima de palabras, tablas, figuras y referencias según sección.

Sección	Resumen	Contenido	Tablas/ figuras	Referencias bibliográficas
Editorial ^a	--	1500	--	-
Artículo original	250	4000	6	35b
Original breve	150	2000	4	20
Revisión	250	4000	5	60
Especial	150	3500	4	40
Reporte de casos	150	2000	5	20
Historia de la Salud Pública	100	2500	3	30
Cartas al editor	--	500/800c	1	6

^a Sección solicitada por el Comité de la RPMESP.

^b En el caso de revisiones sistemáticas, se puede aceptar un número mayor de referencias bibliográficas.

^c Se permitirá 800 palabras en cartas científicas.

Instrucciones para cada sección del texto del manuscrito

Las secciones varían según el tipo de artículo.

1. Primera página

La primera página debe incluir (en orden de aparición):

a. Título: en español e inglés (con una extensión máxima sugerida de 20 palabras)

Si la investigación ha sido presentada en forma parcial o total a un evento científico (libro de resúmenes, póster o presentación oral), forma parte de una tesis, informe técnico o se encuentra en un repositorio digital, los autores deben colocar la referencia primaria debajo del título.

Se recomienda revisar el siguiente ejemplo:

Rol del facilitador intercultural para migrantes internacionales en centros de salud chilenos: perspectivas de cuatro grupos de actores clave.

El presente estudio forma parte de la tesis: Sepúlveda-Astete C. Estudio cualitativo del rol de los facilitadores interculturales en la atención de salud de migrantes internacionales en dos comunas de la región Metropolitana: Quilicura y Santiago [tesis de maestría]. Santiago: Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile; 2019.

b. Título corto: en español (con una extensión máxima sugerida de 7 palabras).

c. Identificación de los autores: Cada autor deberá colocar su número de ORCID de manera obligatoria (p. ej. <https://orcid.org/0000-0001-5120-0713>). La forma de presentación de los nombres de los autores es responsabilidad de ellos, conforme a los ejemplos de la Tabla 2.

d. Filiación: Solo se incluirán una filiación institucional y una filiación académica por autor (en caso correspondiente),

Tabla 2. Formas de presentación y de cita para autoría.

Forma de presentación	Cita correspondiente
Carlos A. Fuentes	Fuentes CA
Carlos Fuentes	Fuentes C
Carlos Fuentes-Gutiérrez*	Fuentes-Gutiérrez C
Carlos A. Fuentes-Gutiérrez*	Fuentes-Gutiérrez CA

* En caso se desee incluir los dos apellidos en la cita, estos deben estar unidos por un guion.

la ciudad y el país (p. ej., Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú). En el caso de la profesión y grado académico, cada autor debe señalar su profesión y el mayor grado académico obtenido (p. ej., médico especialista en Endocrinología, doctor en Salud Pública). No se aceptan términos como “candidato a”, “consultor”, “docente”, “residente en”, “jefe del servicio” o “profesor”.

e. Roles según CRediT: Los autores deben especificar sus contribuciones de acuerdo a la taxonomía de roles CRediT (<https://credit.niso.org/>). La definición de cada rol se encuentra a continuación.

- **Conceptualización:** Formulación de ideas, objetivos y metas generales de la investigación.
- **Metodología:** Desarrollo, diseño de metodología, y/o creación de modelos.
- **Software:** Programación, desarrollo de software, diseño de programas informáticos para computadoras, implementación de código y algoritmos de soporte técnico, testeo de componentes de código ya existentes.
- **Validación:** Comprobación de la replicabilidad y reproducibilidad de los resultados, experimentos y otros productos de la investigación.
- **Análisis formal:** Aplicación de técnicas estadísticas, matemáticas, computacionales, u otras técnicas formales para analizar o sintetizar datos de estudio.
- **Investigación:** Desarrollo del proceso de investigación, específicamente realizar experimentos o recopilación de datos / evidencias.
- **Recursos:** Suministrar los materiales de estudio, reactivos, pacientes, animales, muestras de laboratorio, instrumentos, recursos informáticos u otras herramientas para el análisis.
- **Curaduría de datos:** Actividades para gestionar metadatos, eliminar y mantener datos de investigación, en fases de uso y reúso.
- **Redacción - borrador original:** Preparación, creación y / o presentación del trabajo publicado, específicamente, la redacción del borrador inicial (incluye, si pertinente en cuanto al volumen de texto traducido, el trabajo de traducción).
- **Redacción - revisión y edición:** Preparación, creación y / o presentación del trabajo publicado incluyendo las etapas previas a la publicación.
- **Visualización:** Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado.
- **Administración del proyecto:** Gestión y coordinación para actividades de planeamiento y ejecución de la investigación

- **Supervisión:** Responsabilidad en la supervisión y liderazgo para la planificación y ejecución de la actividad de investigación, incluyendo las tutorías externas.
- **Adquisición de fondos:** Apoyo financiero para la ejecución y publicación de la investigación.

Se debe colocar la abreviatura del nombre de cada autor (tres letras en mayúscula según lo descrito en la Declaración Jurada) y a continuación se debe colocar todos los roles que el autor haya asumido durante el proceso de la investigación y elaboración del artículo. Un autor puede tener múltiples roles. Se puede guiar del siguiente ejemplo:

ABC: Visualización, Redacción - Borrador original, Software, Validación. DEF: Administración del proyecto, Conceptualización, Metodología. GHI: Investigación, curaduría de datos, Visualización, metodología. JKL: Análisis formal, Investigación, Software, Adquisición de fondos. MNO: Redacción - Revisión y edición, Administración del proyecto.

Es deber del autor corresponsal verificar la veracidad de la información en esta sección, además de dar fe de que todos los autores están de acuerdo con los roles que se les atribuyen.

f. Financiamiento: Se debe indicar si la investigación ha sido autofinanciada o financiada por alguna institución. Si ha sido financiada por un fondo concursable, esto se debe mencionar y describir.

g. Conflictos de interés: Cada autor debe declarar cualquier relación, condición, circunstancia o posición que pueda afectar la objetividad del manuscrito según lo señalado en la Declaración Jurada. Sugerimos revisar la sección de conflictos de interés en nuestras Políticas Editoriales.

h. Correspondencia: Se deben indicar los nombres, apellidos y el correo electrónico del autor corresponsal.

2. Resumen (Abstract): Se debe incluir en español e inglés. Los Artículos Originales deben tener la siguiente estructura con subtítulos: objetivos, materiales y métodos, resultados y conclusiones. Los artículos Originales Breves deben presentar la misma estructura, pero sin subtítulos. En los otros tipos de artículo, el resumen no es estructurado.

3. Palabras clave (Keywords): Se debe proponer un mínimo de tres y un máximo de diez, separadas por punto y coma, en español y en inglés. Se deben utilizar los Descriptores en Ciencias de la Salud de BIREME (DeCS) para palabras clave en español e inglés. El Medical Subject Headings (MeSH) de la National Library of Medicine, alternativamente, se puede utilizar para palabras clave en inglés.

4. Mensajes clave: Tres párrafos que deben incluir 1) la motivación para realizar el estudio (identificación del vacío de conocimiento); 2) los principales hallazgos, y 3) las implicancias en salud pública o políticas sanitarias. Este mensaje debe ser escrito en un lenguaje comprensible para el público no especializado. Los tres párrafos deben sumar un total de 100 palabras.

5. Introducción: Exposición del estado actual del problema, antecedentes, justificación y objetivos del estudio. La última línea de la introducción debe presentar claramente el objetivo del estudio.

6. Materiales y métodos: Esta sección debe incluir el tipo y diseño de la investigación, características de la población (lugar, temporalidad, entre otros), forma de selección de la muestra, definición y categorización de variables, procedimientos realizados, análisis estadístico, y aspectos éticos. La información contenida en esta sección debe poder asegurar la reproducibilidad del estudio. Si los procedimientos utilizados han sido previamente descritos, estos deben estar citados adecuadamente.

Cuando se utilicen plantas medicinales, deberán describirse los procedimientos de recolección e identificación botánica. Se deben identificar los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Esta sección lleva el nombre de El Estudio en el caso de Originales Breves.

Como requisito para iniciar el proceso de evaluación, los manuscritos deben seguir las guías correspondientes para cada tipo de artículo que se encuentran a continuación: STROBE, para estudios observacionales; CONSORT, para ensayos clínicos; STARD, para estudios de pruebas diagnósticas; PRISMA-S, para revisiones sistemáticas y metaanálisis (se sugiere registrar el protocolo en PROSPERO); COREQ, para estudios cualitativos; CHEERS, para evaluaciones económicas; SAGERS, para informes de sexo y género en el estudio; ARRIVE, para estudios experimentales en animales, etc. Puede encontrar todas estas guías e información útil para presentar sus artículos en el sitio web de EQUATOR.

a. Aspectos éticos: Se deben detallar las consideraciones éticas involucradas en la realización del estudio en la parte final de la sección de Materiales y Métodos, en una subsección denominada Aspectos Éticos. Si el estudio incluyó seres humanos o animales de experimentación, se debe mencionar que se cumplieron las normas éticas exigidas internacionalmente. Para los estudios en humanos, se debe identificar el comité de ética institucional que aprobó el protocolo e incluir el código de aprobación. En caso de ser requerido, el Comité Editor podrá solicitar la constancia de aprobación del comité de ética. El Comité Editor exigirá la

aprobación del estudio por un comité de ética institucional en los casos detallados en la sección de Ética.

Se debe colocar los códigos de PRISA, o el número de registro generado por alguno de los registros primarios de la Red de Registros de la Organización Mundial de Salud o registros aprobados por el ICMJE.

7. Resultados: Se deben presentar los resultados de la investigación de forma clara, sin incluir opiniones ni interpretaciones subjetivas. Se pueden complementar con tablas o figuras, en las cuales no se debe repetir la información presentada en el texto. Se pueden incluir subtítulos para facilitar su presentación. Esta sección lleva el nombre de Hallazgos en el caso de Originales Breves.

8. Discusión: Se deben incluir los resultados más resaltantes del estudio con el propósito de poder compararlos con la literatura existente, y así enriquecer la discusión centrada alrededor del tema principal del artículo. Se sugiere incluir estudios previos que apoyen y contrasten con los resultados. En la parte final de la sección se deben incluir las fortalezas y las limitaciones (incluyendo posibles fuentes de sesgo y como se manejaron), las implicancias en la salud pública y, finalmente, las conclusiones y las recomendaciones.

9. Agradecimientos: En esta sección los autores pueden agradecer a personas o entidades que hayan contribuido con la investigación. Cuando corresponda, debe especificarse a quién y el motivo por el cual se le agradece. Las personas incluidas en esta sección deberán autorizar su mención.

10. Referencias bibliográficas: Solo se incluirán las que se citan en el texto, ordenadas correlativamente según su orden de aparición. Se usará el formato Vancouver de acuerdo con las normas de los “Requisitos Uniformes para Manuscritos sometidos a Revistas Biomédicas” del ICMJE. En el caso de existir más de seis autores, se colocarán los seis primeros seguidos de et al. Se recomienda el uso de gestores de referencias. Puede ver ejemplos de la presentación de referencias en la Tabla 3. Los manuscritos cuyas referencias no estén en estilo Vancouver, no ingresarán al proceso editorial.

11. Tablas, figuras y material suplementario: Las tablas y figuras deben colocarse luego de las referencias (en el mismo archivo Word) y, además, se deben enviar en un archivo aparte en su formato original. El material suplementario se debe enviar como un archivo aparte, este archivo no será editado; es responsabilidad de los autores como se presente el mismo.

a. *Tablas:* Deben seguir una secuencia en números arábigos y contener únicamente la información necesaria para que se pueda interpretar sin necesidad de remitir-

se al texto. Solo se aceptará una línea horizontal, que se usará para separar el encabezado del cuerpo de la tabla; en ningún caso deben incluirse líneas verticales. Colocar en el pie de tablas el significado de todas las siglas, signos y llamadas utilizadas. Las tablas deberán estar en un formato editable (Microsoft Word®, Microsoft Excel®) y deben colocarse luego de las referencias bibliográficas (en el mismo archivo Word).

b. *Figuras:* Se consideran figuras a los mapas, fotografías, diagramas y gráficos, los cuales deben ser ordenados con números arábigos. Las fotografías se deben enviar en los formatos TIFF o JPG con una resolución mayor de 600 dpi o 300 pixeles. Los mapas, diagramas o gráficos deben presentarse en un formato editable. Colocar en el pie de la figura el significado de todas las siglas, signos y llamadas utilizadas. Las leyendas de las microfotografías deberán indicar el aumento y el método de coloración. Los mapas también deben tener una escala. Las fotografías que muestren los rostros de los pacientes, deberán ser editados para evitar la identificación de la persona. Los autores deben declarar que se obtuvo el consentimiento para la publicación de las fotografías de parte de los pacientes o su representante legal. Si se incluyera una figura previamente publicada se debe indicar la fuente de origen y remitir el permiso escrito del titular de los derechos de autor. Las figuras deberán colocarse luego de las referencias (en el mismo archivo Word), y además deben enviarse a parte en los formatos señalados anteriormente.

c. *Material suplementario:* Corresponde a tablas, figuras, códigos, bases de datos, instrumentos, archivos, imágenes etc. que complementen los hallazgos principales del estudio, cuya inclusión no es necesaria en el artículo publicado, pero que contribuyen al mejor entendimiento del trabajo. Estarán disponibles solo en la versión electrónica y se descargarán en forma directa a través de un enlace web. También se permite material suplementario que esté disponible en repositorios externos como Figshare, GitHub u otros. El Comité evaluará el material suplementario que se publicará. Este material no se editará, por lo que el contenido y el formato será responsabilidad de los autores.

Lineamientos específicos según el tipo de artículo

Editorial

Se presentan a solicitud del director de la RPMESP, su contenido se referirá a los artículos publicados en el mismo número de la revista o tratarán de un tema de interés según la política editorial.

Tabla 3. Ejemplos de presentación de referencias bibliográficas para artículos publicados en la RPMESP.

Artículos de revista con DOI
Palma-Pinedo H, Reyes-Vega M. Barreras identificadas por el personal de salud para el tamizaje de VIH en población indígena de la Amazonía peruana. <i>Rev Peru Med Exp Salud Publica</i> . 2018;35(4):610-9. doi: 10.17843/rpmesp.2018.354.3855.
Salisch NC, Vujadinovic M, van der Helm E, Spek D, Vorthoren L, Serroyen J, <i>et al</i> . Antigen capsid-display on human adenovirus 35 via pIX fusion is a potent vaccine platform. <i>PLoS One</i> . 2017;12(3):e0174728. doi: 10.1371/journal.pone.0174728.
Artículos impresos sin DOI
Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, <i>et al</i> . Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. <i>Brain Res</i> . 2002;935(1-2):40-6.
Artículos en Internet sin DOI
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. <i>Am J Nurs [Internet]</i> . 2002 [citado el 12 de agosto de 2019];102(6). Disponible en: https://insights.ovid.com/article/00000446-200206000-00031 .
Artículos con más de seis autores
Manrique-Hinojosa J, Núñez-Teran M, Pretel-Ydrogo L, Sullcahuaman-Allende Y, Roa-Meggo Y, Juárez-Coello P, <i>et al</i> . Detección del virus del papiloma humano en muestras obtenidas mediante técnica de autotoma en un grupo de universitarias peruanas. <i>Rev Peru Med Exp Salud Publica</i> . 2018;35(4):642-6. doi: 10.17843/rpmesp.2018.354.3450.
Libros impresos
Baños Díez JE, Farré Albaladejo M. <i>Principios de Farmacología Clínica</i> . Barcelona: Masson; 2002.
Libros en internet
Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ. Los primeros 25 años del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. Principado de Asturias: Universidad de Oviedo; 2010 [citado el 20 de febrero de 2017]. Disponible en: https://www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/libro.pdf .
Capítulos de libro en Internet
Fuente C, Rodríguez A, de Abajo FJ, Vargas E, Moreno A. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y su contribución a la salud pública. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ. Los primeros 25 años del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. Principado de Asturias: Universidad de Oviedo; 2010 [citado el 14 de octubre de 2017]. p. 157-71. Disponible en: https://www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/libro.pdf .
Tesis
Ticona Chávez ER. Tuberculosis pulmonar activa en pacientes admitidos en emergencia [tesis doctoral]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/6842/Ticona_ce.pdf?sequence=1 .
Documentos técnicos en Internet
Ministerio de Salud. Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015 [Internet]. Lima: Dirección General de Epidemiología, MINSa; 2015 [citado el 10 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=598&Itemid=353 .
Páginas web
Instituto Nacional de Salud [Internet]. Lima: INS; 2018 [citado el 10 de mayo del 2018]. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/ .
Parte de una página web
Instituto Nacional de Salud [Internet]. Lima: INS; 2018 [citado el 3 de noviembre del 2018]. <i>Rev Peru Med Exp Salud Publica</i> . Disponible en: https://rpmesp.ins.gob.pe .
Documentos legales
Ley de la Persona Adulta Mayor, Ley No.30490 [Internet]. Diario El Peruano. 20 julio 2016 [citado 12 de agosto de 2019]. Disponible en: https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-de-la-persona-adulta-mayorley-n-30490-1407242-1/ .

Artículo Original

Artículo desarrollado a partir de una investigación sobre temas del ámbito de la salud pública y medicina experimental, desarrollados con calidad metodológica, originalidad, actualidad y de forma oportuna; incluye revisiones sistemáticas y metaanálisis. La extensión máxima es de 250 palabras para el resumen, 4000 palabras para el contenido, seis tablas o figuras, y 35 referencias bibliográficas.

Las secciones de un Artículo Original deben seguir la siguiente estructura:

- Primera página
- Título
- Resumen
- Palabras clave
- Mensajes clave

- Introducción
- Materiales y métodos
- Resultados
- Discusión
- Agradecimientos
- Referencias bibliográficas

Original Breve

Son artículos de investigación que, por sus objetivos, diseño y resultados, pueden publicarse de manera abreviada. Consideramos como Originales Breves a aquellos estudios cuyos resultados o desarrollos metodológicos puedan presentarse de manera sucinta, o aquellos que abarquen resultados preliminares de estudios más grandes.

La extensión máxima es de 150 palabras para el resumen, 2000 palabras para el contenido, cuatro figuras o tablas, y 20 referencias bibliográficas. El Comité Editor evaluará la pertinencia de la publicación en función a la fecha de ejecución del estudio y la generación de los datos.

El resumen/abstract debe seguir la misma estructura que en el caso de los Artículos Originales (objetivos, materiales y métodos, resultados y conclusiones), sin embargo, no debe llevar los subtítulos en la redacción.

Las secciones de un Original Breve deben seguir la siguiente estructura:

- Primera página
- Título
- Resumen
- Palabras clave
- Introducción
- El estudio (sección que abarca lo mismo que Materiales y Métodos),
- Hallazgos (sección que abarca lo mismo que Resultados)
- Discusión
- Agradecimientos
- Referencias bibliográficas.

Artículos de Revisión

Esta sección incluye revisiones narrativas o exploratorias (scoping reviews) de información actual sobre un determinado tema de interés en salud pública o medicina experimental. El Comité editor evaluará la aceptación de otro tipo de revisiones que se presenten a la revista. La extensión máxima es de 250 palabras en el resumen, 4000 palabras en el contenido, 5 figuras o tablas, y 60 referencias bibliográficas.

Se debe revisar consensos internacionales, como PRISMA-ScR para revisiones exploratorias o la escala de evaluación de calidad de revisiones narrativas (SANRA, por sus siglas en inglés).

No incluye revisiones sistemáticas y metaanálisis, estos deben presentarse como artículos originales.

Las secciones de un Artículo de Revisión deben seguir la siguiente estructura:

- Primera página
- Título
- Resumen no estructurado
- Palabras clave
- Introducción (incluye el objetivo de la revisión)
- Metodología (incluye la estrategia de búsqueda, bases de datos consultadas, criterios de selección, el proceso de extracción de la información y síntesis de la información)
- Cuerpo del artículo (discusión de los hallazgos)
- Conclusiones
- Agradecimientos
- Referencias bibliográficas

Sección Especial

Los artículos en esta sección abarcan temas sanitarios y/o de técnicas o enfoques metodológicos nuevos o alternativos de interés para la salud pública o medicina experimental. En algunas ocasiones el Comité de la RPMESP puede invitar a expertos a elaborar este tipo de manuscritos. El título no debe exceder las 18 palabras. La extensión máxima del resumen es de 150 palabras y 3500 palabras para el contenido. Se aceptarán hasta 4 figuras o tablas y 40 referencias bibliográficas.

También incluye sistematizaciones de intervenciones aplicadas y guías de práctica clínica que tengan el respaldo de instituciones públicas (en el Perú: MINSA, EsSalud).

Las secciones de un Artículo en la Sección Especial deben seguir la siguiente estructura:

- Primera página
- Título
- Resumen no estructurado
- Palabras clave
- Introducción
- Cuerpo del artículo (abordaje metodológico, resultados, discusión)
- Conclusiones
- Agradecimientos
- Referencias bibliográficas

Reporte de Casos

Los casos presentados deben corresponder a enfermedades o condiciones de interés para la salud pública. El reporte de caso debe cumplir con las pautas de la guía CARE.

Las personas motivo del caso deben identificarse mediante números correlativos, no debe usarse iniciales; nú-

meros de fichas clínicas o cualquier información que permita la identificación de los seres humanos participantes.

Los autores deben declarar si cuentan con el consentimiento informado del paciente o sus familiares responsables de ser el caso. Si no es posible obtener el consentimiento informado del paciente o sus familiares responsables, se debe contar con la aprobación de un comité de ética. Además de la declaración en el texto del artículo, el documento se debe adjuntar en el envío.

Adicionalmente, los autores deben contar con los permisos del jefe del Departamento o servicio del hospital o equivalente para la publicación del reporte. El documento debe ser adjuntado en el envío.

Las fotografías deben enviarse en archivo separado con una resolución mayor de 600 dpi o 300 pixeles. Al reproducir preparaciones microscópicas, debe indicarse el aumento y los métodos de tinción. En el pie de figura, debe describirse minuciosamente lo mostrado en las fotografías, se puede utilizar flechas para facilitar su comprensión, además de incluirse el significado de las siglas utilizadas.

La extensión máxima es 150 palabras en el resumen y 2000 palabras en el contenido. Se permite hasta 5 figuras o tablas y 20 referencias bibliográficas.

Las secciones de un Reporte de Casos deben seguir la siguiente estructura:

- Primera página
- Título
- Resumen no estructurado
- Palabras clave
- Introducción (es importante describir la novedad del caso)
- Reporte de caso propiamente dicho
- Discusión
- Agradecimientos
- Referencias bibliográficas

Historia de la Salud Pública

Los artículos publicados en esta sección tratan sobre temas de historia de la salud en su devenir histórico. Puede incluir estudios sobre eventos históricos de interés para la salud pública. Así como notas biográficas sobre personajes que han contribuido en forma destacada a la salud pública o medicina experimental.

La extensión máxima permitida es de 100 palabras en el resumen, 2500 palabras entre introducción, cuerpo y opcio-

nalmente conclusiones. Se permitirán 3 figuras o tablas, y 30 referencias bibliográficas.

Las secciones de un Reporte de Casos deben seguir la siguiente estructura:

- Primera página
- Título
- Resumen no estructurado
- Palabras clave
- Introducción (donde se indique el contexto del artículo)
- Cuerpo del artículo
- Conclusiones (opcional)
- Referencias bibliográficas

Cartas al Editor

Sección abierta para las contribuciones epistolares de los lectores de la RPMESP. Pueden ser de dos tipos:

- Cartas que discutan o complementen los resultados de artículos originales u originales breves publicados en el último número de la revista. Se permite hasta tres autores, una extensión máxima de 500 palabras, una tabla o figura y seis referencias bibliográficas. La política editorial de la revista permite que los autores aludidos puedan realizar una réplica. La estructura debe ser la siguiente: Primera página, título, contenido y referencias bibliográficas.
- Cartas científicas: Comunicaciones que presentan resultados preliminares de investigaciones o intervenciones que no hayan sido publicados ni presentados simultáneamente a otra revista. Se permite hasta cinco autores, hasta 800 palabras, una tabla o figura y seis referencias bibliográficas. La estructura debe ser la siguiente: primera página, título, metodología, resultados, limitaciones, conclusiones y referencias bibliográficas.

No se aceptan cartas al editor que no argumenten con referencias la discusión de los resultados del artículo publicado o no califiquen como carta científica. En casos especiales, el Comité Editor evaluará excepciones.

Aspectos éticos, políticas editoriales y proceso editorial

En nuestra página web pueden encontrar información detallada con respecto a el proceso editorial, las políticas editoriales y los aspectos éticos de la RPMESP (<https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/index>).

MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

SEDE CENTRAL

*Cápac Yupanqui 1400, Jesús María
Lima, Perú*

Central Telefónica: (511) 748-1111

Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos

Central Telefónica: (511) 748-0000

Correo electrónico: postmaster@ins.gob.pe



CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos

Correo electrónico: cnsp@ins.gob.pe

CENTRO NACIONAL DE ALIMENTACIÓN, NUTRICIÓN Y VIDA SALUDABLE

Jr. Tizón y Bueno 276, Jesús María

Correo electrónico: cenan@ins.gob.pe

CENTRO NACIONAL DE SALUD OCUPACIONAL Y PROTECCIÓN DEL AMBIENTE PARA LA SALUD

Las Amapolas 350, Lince

Correo electrónico: censopas@ins.gob.pe

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN SOCIAL E INTERCULTURALIDAD EN SALUD

Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos

Correo electrónico: censi@ins.gob.pe

CENTRO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD

Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos

Correo electrónico: cncc@ins.gob.pe

CENTRO NACIONAL DE PRODUCCIÓN Y BIENES ESTRATÉGICOS DE SALUD PÚBLICA

Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos

Correo electrónico: cnpb@ins.gob.pe

CENTROS MACROREGIONALES

Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos

Correo electrónico: cnpb@ins.gob.pe

"Investigar para proteger la salud"

Contenido

- Depresión 267
- Salud mental 278, 307
- SARS CoV-2 287
- Zika virus 297, 333

- Suicidio 307
- Hipoglicemiante 317
- Veneno 325
- Desarrollo infantil 333

- Sodio 340
- Comida rápida 340
- *Helicobacter pylori* 348
- Gastritis 348

REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA

VOLUMEN 40 NÚMERO 3 JULIO - SEPTIEMBRE 2023

Editorial

- El control del tabaco en América Latina: logros, pendientes y nuevos desafíos 264

Artículo original

- Adaptación cultural al Quechua y análisis psicométrico del Patient Health Questionnaire PHQ-9 en población peruana 267
- Experiencias de usuarios y familiares sobre la atención recibida en centros de salud mental comunitaria de Lima y Callao durante la pandemia de la COVID-19 278
- Neutralización del virus SARS-CoV-2 (linaje B.1.1) por suero hiperinmune de llama (*Lama glama*) en cultivo de células Vero 287
- Desarrollo y validación de un método de suspensión basado en células Vero para la detección del virus Zika 297
- Noticias de suicidio en canales de televisión peruanos: evaluación del cumplimiento de las recomendaciones de la OMS para su notificación 307
- Capacidad antioxidante *in vitro* del *Corryocactus brevistylus* (Sanky) y su efecto en la morfología del páncreas de ratas diabéticas inducidas con aloxano 317
- Actividad antiinflamatoria *in vitro* de *Plantago major* L. y *Piper aduncum* L. sobre la fosfolipasa A2 del veneno de la serpiente *Lachesis muta muta* 325

Original Breve

- Evaluación del neurodesarrollo en niños con exposición intrauterina al virus del Zika: estudio observacional transversal 333
- Contenido de sodio en preparaciones de consumo frecuente fuera del hogar en tres zonas de Lima Metropolitana, Perú 340
- Genotipos de virulencia de *Helicobacter pylori* y su asociación con lesiones precursoras de malignidad gástrica y parámetros histológicos en pacientes colombianos 348

Sección especial

- Prioridades nacionales de investigación en salud bucal, Perú 2022-2026: proceso, experiencias y perspectivas 354

Reporte de caso

- Enfermedades endocrinas asociadas a vacunación por la COVID-19: reporte de casos 364

Carta al editor

- El tamaño del empaque de las galletas ultraprocesadas evita que lleven octógonos a pesar de tener alto contenido de azúcar y grasas saturadas 369
- Cambios en el control glucémico antes y después de la cuarentena por la COVID-19 372
- Emergencia sanitaria por dengue en el Perú: necesidad de una asignación presupuestal acorde a la situación epidemiológica 374
- Primera descripción de infección por el subcomplejo *Acinetobacter pittii/lactucae* en el Perú 377

- Instrucciones para la presentación de artículos / Instructions for manuscript submission 379

Revista indizada en:



Instituto Nacional de Salud
Calle Cápac Yupanqui 1400, Lima 11, Perú
Telf.: (511) 748 1111 anexo 2122

Correo electrónico: rmpesp@gmail.com / rmpesp@ins.gob.pe
Página web: <https://rmpesp.ins.gob.pe>

