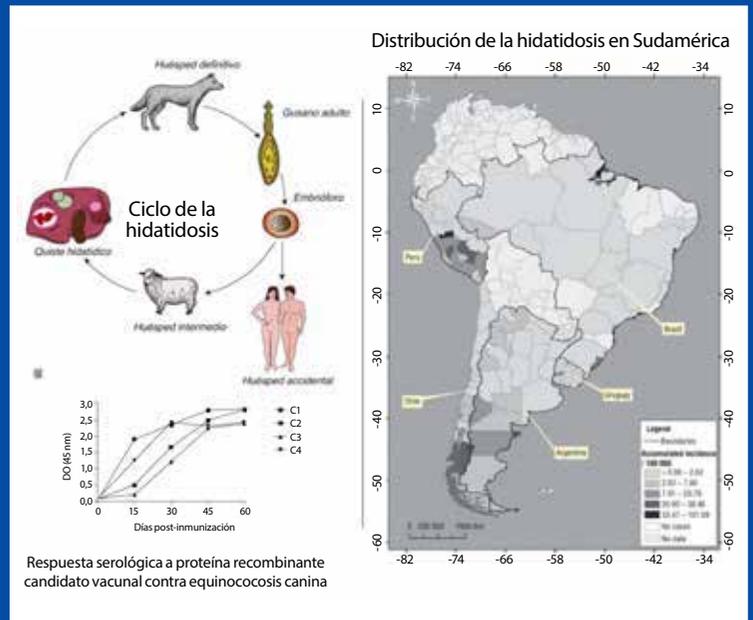


REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA



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

Herberth Ulises Cuba García

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

Carlos Ruben Moreno Leyva

ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN INTERNA

Oficina de Administración

María Teresa Marengo Murga

Oficina de Gestión de Recursos Humanos

Ramón Omar Osterloh Cueto

Oficina de Tecnologías de la Información y Comunicaciones

Javier Roger Raúl Vargas Herrera

Oficina de Asesoría Jurídica

José Fernando Reyes Llanos

Oficina de Planeamiento, Presupuesto y Modernización

Jorge Augusto Ayo Wong

ÓRGANOS DE LÍNEA

Dirección de Salud Pública

Nora Reyes Puma

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

Raúl Alonso Timaná Ruiz

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 Huamaní Pacsi

Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud

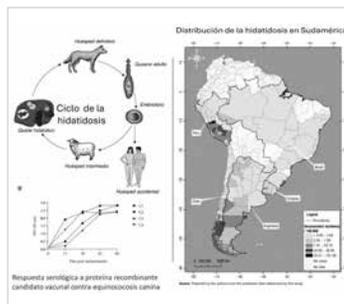
Ana María Morales Avalos

Centro Nacional de Control de Calidad

Miguel Ángel Grande Ortiz

Centro Nacional de Producción y Bienes Estratégicos de Salud Pública

Noemí Silvia Sarmiento Herrera



Portada.

La hidatidosis, una enfermedad desatendida que afecta a varios países de Sudamérica, es una zoonosis endémica. En este número de la revista se publica el artículo sobre una proteína recombinante candidato vacunal contra equinococosis canina (doi: 10.17843/rpmsp.2024.414.13854)

Fuente.

Mapa tomado de: Pavletic CF, Larrieu E, Guarnera EA, et al. *Cystic echinococcosis in South America: a call for action. Rev Panam Salud Publica.* 2017;41:e42. Published 2017 Aug 21. doi:10.26633/RPSP.2017.42

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA
Volumen 41 Número 4 Octubre - Diciembre 2024

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
Hugo Arroyo Hernández
Instituto Nacional de Salud

Comité Editor

Alonso Soto Tarazona
Hospital Nacional Hipólito Unamue, 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

Juan Rodrigo Vargas Fernández,
London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, UK.

Oswaldo Salaverry García
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú

Roger Vladimir 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.

Michael Knipper
Justus Liebig University Giessen, Giessen, Alemania.

Theresa J. Ochoa
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Jorge Alarcón Villaverde
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.

Axel Kroeger
Organización Mundial de la Salud, Suiza.

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

Heriberto Fernández
Universidad Austral de Chile, Chile.

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

Jan Félix Drexler
Universitätsklinikum Bonn, Alemania

Coordinación Administrativa
Leda Yamilée Hurtado Roca
Dirección de Investigación e Innovación en Salud

Asistente Editorial
Bertha Huaréz 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:

WOS (ESCI):	Web of Science (Emerging Sources Citation Index)
SCOPUS:	Database of Abstracts and Citations for Scholarly Journal Articles.
MEDLINE:	Index Medicus / U.S. National Library of Medicine
PMC:	Pubmed Central
SciELO Salud Pública:	Scientific Electronic Library Online Salud Publica - Bireme, Brasil.
SciELO Perú:	Scientific Electronic Library Online
DOAJ:	Directory of Open Access Journal
EMBASE:	Excerpta Medica Database / Elsevier B.V.
EBSCO:	Academic Search Complete
LILACS:	Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud
LATINDEX :	Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas en América Latina, el Caribe, España y Portugal.
IMBIOMED:	Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas
ALICIA:	Acceso Libre a Información Científica para la Innovación (CONCYTEC)

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

© Copyright 2024 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
Traducción: Méd. Jorge Herrera Ruiz

Tiraje: 50 ejemplares
Impreso por: Solvima Graf S.A.C.
Jr. Emilio Althaus 406, Lima 15046
Diciembre 2024



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 41 NÚMERO 4 OCTUBRE - DICIEMBRE 2024

VOLUME 41 ISSUE 4 OCTOBER - DECEMBER 2024

Editorial / Editorial

- **Prioridades nacionales de investigación en salud 2024-2030: una visión estratégica para el bienestar integral**

National health research priorities 2024-2030: a strategic vision for comprehensive wellbeing

Yamilée Hurtado-Roca, César Cabezas340

Artículo original / Original article

- **Multimorbilidad y su asociación con la salud mental en una población adulta del Perú**

Multimorbidity and its association with mental health in an adult population of Peru

Alejandro M. Angulo-Ramírez, Flavio C. Costa-Berlanga, Antonio Bernabé-Ortiz343

- **FINDRISC modificado para Cuba como herramienta para la detección de prediabetes y diabetes no diagnosticada en población cubana**

FINDRISC modified for Cuba as a tool for the detection of prediabetes and undiagnosed diabetes in cuban population

Eduardo Cabrera-Rode, Oscar Díaz-Díaz, Neraldo Orlandi González, Mohan Ronald351

- **Factores asociados al uso de psicofármacos por estudiantes de una universidad pública brasileña**

Factors associated with the use of psychotropic drugs by students at a brazilian public university

Telma Regina Fares Gianjacomio, Camilo Molino Guidoni, Renne Rodrigues, Selma Maffei de Andrade, Jéssica

Vertuan Rufino, Edmarlon Giroto365

- **Rápida propagación del genotipo emergente cosmopolita del virus dengue serotipo 2 y expansión del genotipo V de dengue serotipo 1 en el Perú**

Rapid spread of the emerging cosmopolitan genotype of dengue virus serotype 2 and expansion of dengue virus serotype 1 genotype V in Peru

Henri Bailon, Víctor Jiménez, Marco Galarza, Princesa Medrano, Orson Mestanza, Dana Figueroa, Wendy Lizarraga, Iris

Silva, Luren Sevilla, Verónica Hurtado, Vanessa Izarra, Carlos Padilla, Luis Barcena, Omar Cáceres, Susy Merino, Adolfo

Marcelo, Nora Ruiz, Hapuarachchige Chanditha Hapuarachchii, César Cabezas Sánchez, María P. García 375

- **Periodontitis apical y sus efectos sobre el tejido renal en ratas**
 Apical periodontitis and its effects on renal tissue in rats
 Cynthia Mireya Jara, Roccio Raquel Ramírez, Regina Susana Barreto, Héctor García-Salinas, Carlos Gabriel Adorno, Vicente Fretes, Shyrley Paola Amarilla, Clarisse Díaz-Reissner 385

Original Breve / Brief Report

- **Discriminación percibida y calidad de vida en población adulta de tres ciudades de la sierra peruana**
 Perceived discrimination and quality of life of the adult population from three cities in the peruvian highlands
 Ybeth Luna-Solis, Horacio Vargas-Murga, Alberto Perales Cabrera, Ysela Agüero-Palacios, Carlos H. Contreras-Pizarro, Sara de la Torre Castillo392
- **Frecuencia de desnutrición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica grado V en hemodiálisis**
 Frequency of malnutrition in adult patients with stage v chronic kidney disease on hemodialysis
 Luis Ángel Rodríguez-Chávez, Solessi Ramírez-Pachamango, Cristhian Renzho Elsayed Rodríguez-Mendoza399
- **Adherencia al tamizaje de cáncer colorrectal en un seguro privado de salud de Argentina durante los años 2008-2022**
 Adherence to colorectal cancer screening in a private health insurance center in argentina from 2008 to 2022
 Sebastián Sguiglia, Camila Volij, Manuel Rodríguez-Tablado, Sergio Terrasa, Santiago Esteban405
- **Desarrollo de la tropomiosina A recombinante antigénica de *Echinococcus granulosus* en un sistema bacteriano como candidato vacunal contra la equinococosis canina**
 Development of the antigenic recombinant tropomyosin of *Echinococcus granulosus* in A bacterial system as a vaccinal candidate against canine echinococcosis
 Janet Acosta-Benites, Luis M. Jara, Manuela Verastegui Pimentell, Pepe M. Obregón Maldonado, Faride Altamirano-Zevallos, Nicasio Valencia Mamani, Cesar M. Gavidia Chucán 411
- **Búsqueda activa de tuberculosis en tres centros penitenciarios juveniles de Perú**
 Active search for tuberculosis in three youth detention centers in Peru
 Judith Jimenez, Ana Karina Millones, Daniela Puma, Jesús Peinado, Blanca Martínez, Marco Tovar, Leonid Lecca ... 417

Artículo especial / Special article

- **La prueba de significancia de la hipótesis nula y la dicotomización del valor p: *Errare humanum est*.**
 The null hypothesis significance test and the dichotomization of the p-value: *Errare Humanum Est*
 Edward Mezones-Holguín, Ali Al-kassab-Córdova, Percy Soto-Becerra, Sonia Hernández-Díaz, Jay S. Kaufman422

Reporte de caso / Case report

- **Tiroiditis subaguda post dengue en una mujer peruana: reporte de caso y revisión de la literatura**
 Post-dengue subacute thyroiditis in a peruvian woman: case report and literature review
 María de Lourdes Trujillo-Aguirre, Rosa Laurie Marcilla-Truyenque, Juan Eduardo Quiroz-Aldave, Adriana Morales-Moreno, María del Carmen Durand-Vásquez, Marcio José Concepción-Zavaleta, José Paz-Ibarra431

- **Síndrome de fuga capilar por mordedura de serpiente en la Amazonía. Reporte de un caso**
Capillary leak syndrome due to snakebite in the amazon. Case report
Edgar A. Ramírez-García, Arley Perez-Mori, Mónica Mori-Coral, Maria Jose V. Canchanya-Olimar, Juan C. Celis-Salinas, Martín Casasapia-Morales438
- Carta al editor / Letter to the Editor**
- **Morfología adulta de *Aedes aegypti* criados desde larvas recolectadas en localidades expuestas a pyriproxyfen en Sullana, Perú, 2024**
Aedes aegypti bred from vegetables collected in localities exposed to pyriproxyfen in Sullana, Peru, 2024
Archi Alejandro Ruiz-Polo, Rosa Elena Santillan-Valdivia, Jayder Martín Temoche-Villarreyes, Lya Emilia Niño-Mendoza, Jesús Geraldine Peña de la Cruz442
- **Ortotanasia: el aporte de la ciencia a una muerte digna**
Orthothanasia: science's contribution to a dignified death
Fernando M. Runzer-Colmenares, José Fonseca, Carolina Pérez-Agüero, José F. Parodi445
- Instrucciones para la presentación de artículos / Instructions for manuscript submission..... 448**

EDITORIAL

PRIORIDADES NACIONALES DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 2024-2030: UNA VISIÓN ESTRATÉGICA PARA EL BIENESTAR INTEGRAL

NATIONAL HEALTH RESEARCH PRIORITIES 2024-2030: A STRATEGIC VISION FOR COMPREHENSIVE WELLBEING

Yamilée Hurtado-Roca ^{1,a}, César Cabezas ^{2,b}

¹ Dirección de Investigación e Innovación en Salud, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

² Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

^a Médico PhD Epidemiología y Medicina Translacional; ^b Médico Infectólogo Tropicalista

El sistema de salud enfrenta retos complejos que requieren soluciones innovadoras y enfoques integrales. En el Perú, la determinación de las Líneas Nacionales de Investigación en Salud 2024-2030 marca un hito al priorizar temas críticos que integran perspectivas interdisciplinarias y contextuales, en un esfuerzo colaborativo con todos los actores del proceso de investigación en el país. Esta priorización constituye una hoja de ruta para abordar problemas de salud pública que impactan desproporcionadamente a las poblaciones más vulnerables. A través de objetivos estratégicos y áreas prioritarias bien delineadas, el país demuestra un compromiso con la mejora de la salud, la equidad y el bienestar de su población. Este editorial busca resaltar las áreas clave identificadas y sus implicancias tanto a nivel nacional como internacional.

Las prioridades de investigación deben responder a la Política Nacional para el Desarrollo de la Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CTI), dado que los ecosistemas de investigación e innovación debieran procurar que los resultados de investigación y desarrollo tecnológico respondan a las necesidades sociales, económicas y ambientales del país; esto supone que las prioridades de investigación deben definirse con los diferentes actores del sistema de gobernanza de la CTI en el país, lo cual tiene como antecedente la prioridades desarrolladas para el periodo 2019-2023 ⁽¹⁾.

Los países, y en particular los de medianos y bajos ingresos, debieran utilizar instrumentos que les permitan planificar y gestionar una asignación de prioridades de investigación. La Organización Mundial de la Salud, publicó un documento orientativo ⁽²⁾ que interesantemente aborda no únicamente el proceso *per se* de identificación de prioridades de investigación, sino incorpora conceptos fundamentales del proceso de implementación que están relacionados al monitoreo constante de la difusión del proceso y de las prioridades identificadas; ejecución que involucra identificación de infraestructura, recursos humanos, recursos logísticos y financieros para su implementación; y la fase de evaluación constante del proceso de implementación que permite retroalimentar ver y reevaluar estrategias para su factibilidad.

Uno de los pilares fundamentales en este marco de investigación es el abordaje de la desnutrición y la anemia en el binomio madre-niño, una problemática que sigue afectando significativamente la calidad de vida de la población en los primeros mil días de vida. Este periodo crítico, que incluye el embarazo y los primeros tres años del niño, define no solo el desarrollo físico y cognitivo, sino también la vulnerabilidad frente a enfermedades crónicas a lo largo de la vida. Las líneas de investigación priorizan el entendimiento de las causas de la anemia, tanto nutricionales como no nutricionales, y subrayan la importancia de evaluar la dieta en términos de acceso, biodisponibilidad y adecuación. Además, proponen fortalecer las intervenciones multisectoriales mediante el desarrollo de tecnologías para diagnóstico y monitoreo, adaptadas a las realidades culturales y sociales de las diversas regiones del Perú.

Citar como. Hurtado-Roca Y, Cabezas C. Prioridades nacionales de investigación en salud 2024-2030: una visión estratégica para el bienestar integral. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):340-2. doi: [10.17843/rpmesp.2024.414.14547](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2024.414.14547).

Correspondencia. César Cabezas; ccabezas@ins.gob.pe

Recibido. 29/11/2024
Aprobado. 04/12/2024
En línea. 05/12/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

La integración de enfoques regionales y la consideración de programas sociales como JUNTOS y CUNAMAS hacen que estas estrategias sean particularmente innovadoras, pues responden a la diversidad del país.

Por otro lado, la resistencia antimicrobiana emerge como una prioridad de investigación que refleja un problema de salud global. Este desafío, que amenaza con revertir décadas de progreso médico, exige acciones coordinadas bajo el enfoque de Una Salud, integrando las dimensiones humana, animal y ambiental. En este contexto, es necesario desarrollar tecnologías innovadoras de diagnóstico molecular y a evaluar estrategias que promuevan el uso racional de antimicrobianos. Adicionalmente, el impacto de las campañas de comunicación y la evaluación de guías clínicas para mejorar la adherencia se posicionan como áreas críticas de investigación. El Perú se encuentra en una posición única para contribuir al entendimiento de este fenómeno, al estudiar las dinámicas de resistencia en un país con una biodiversidad significativa y contextos de uso diverso de antimicrobianos.

En el ámbito de los trastornos mentales y las enfermedades del sistema nervioso, las prioridades de investigación destacan la necesidad de abordar los determinantes sociales que perpetúan desigualdades en salud mental. Problemas como la pobreza, la migración, la precariedad laboral y las crisis ambientales son factores clave que afectan desproporcionadamente a poblaciones vulnerables. Este enfoque no solo busca comprender las causas subyacentes, sino también diseñar intervenciones adaptadas al contexto sociocultural, que promuevan la prevención, el diagnóstico temprano y la recuperación. La salud mental, frecuentemente desatendida en los sistemas de salud, recibe un énfasis renovado en estas líneas, lo que podría generar modelos replicables para otros países con desafíos similares.

Las enfermedades no transmisibles (ENT) también ocupan un lugar destacado en esta agenda de investigación. Con una creciente carga de enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión y obesidad, el Perú enfrenta la necesidad de integrar estrategias preventivas y de control a lo largo de todo el curso de vida. El desarrollo de innovaciones tecnológicas, como herramientas de predicción basadas en inteligencia artificial, podría transformar la atención en este campo. Las líneas nacionales también subrayan la importancia de la multimorbilidad, reconociendo que las ENT rara vez ocurren en aislamiento. Este enfoque sistémico puede ofrecer soluciones que sean no solo costo-efectivas, sino también más relevantes para contextos de recursos limitados.

Otro eje clave es el impacto del cambio climático en la salud, un tema de creciente urgencia tanto a nivel local como global. Las líneas de investigación priorizan la comprensión de la relación entre eventos climáticos extremos, como el Fenómeno El Niño, y su impacto en la salud pública. Además, se proponen estrategias de mitigación y adaptación que podrían incluir sistemas de alerta temprana y la implementación de políticas intersectoriales para proteger a las pobla-

ciones más vulnerables. El cambio climático no solo afecta directamente a la salud mediante fenómenos como las olas de calor o la propagación de enfermedades transmitidas por vectores, sino que también exacerba las inequidades existentes, un tema central en estas prioridades.

La atención a los determinantes sociales de la salud atraviesa todas las áreas de investigación propuestas, evidenciando un enfoque holístico. Identificar y abordar desigualdades en salud relacionadas con factores socioeconómicos, geográficos y culturales se considera esencial para lograr un impacto sostenible. Las líneas enfatizan la necesidad de estrategias intersectoriales y multidisciplinarias, que no solo aborden los problemas de salud inmediatos, sino también sus causas estructurales.

La agenda de investigación incluye, además, áreas de relevancia emergente como la seguridad alimentaria, la tuberculosis y la implementación de sistemas de salud digital. Cada una de estas áreas se articula con los desafíos globales y locales, buscando soluciones que sean innovadoras, costo-efectivas y culturalmente apropiadas. Por ejemplo, en el caso de la seguridad alimentaria, se destacan las intervenciones para promover hábitos alimentarios saludables y sostenibles, así como estrategias para reducir el consumo de alimentos ultraprocesados. En el ámbito de la salud digital, el enfoque está en fortalecer la gobernanza del ecosistema digital, mejorar la interoperabilidad de los sistemas de información y desarrollar tecnologías emergentes como la inteligencia artificial.

Un tema transversal que merece especial atención es la necesidad de fortalecer las capacidades locales de investigación y desarrollo tecnológico. Para enfrentar estos desafíos, es fundamental invertir en la formación de recursos humanos especializados, fomentar colaboraciones internacionales y garantizar un financiamiento sostenible. Las prioridades establecidas también abogan por la participación activa de las comunidades en la co-creación de soluciones, reconociendo que las intervenciones deben ser culturalmente pertinentes y socialmente aceptables.

Desde una perspectiva global, las líneas nacionales de investigación del Perú se alinean con las tendencias internacionales en salud pública, pero aportan un enfoque contextual que enriquece el debate. La resistencia antimicrobiana, los trastornos mentales y el impacto del cambio climático son temas que trascienden las fronteras nacionales, ofreciendo oportunidades para colaboraciones internacionales. Además, el énfasis en la equidad y la diversidad cultural proporciona un modelo para países con poblaciones igualmente heterogéneas.

El Perú viene utilizando este instrumento de priorización desde el año 2010, proceso que ha estado liderado por el Instituto Nacional de Salud, que aplica criterios de brecha del conocimiento, factibilidad e impacto en la población en general y en el sistema de salud. Este proceso es un mecanismo que busca priorizar los recursos de manera eficiente; sin embargo

todos los actores del ecosistema de ciencia, tecnología e innovación, tenemos un reto importante ya que contar con un conjunto de prioridades de investigación solo constituyen el punto de partida de un trabajo de implementación articulado y colaborativo con el objetivo principal de generar soluciones innovadoras a los problemas de salud pública del país que se convierten en desafíos a ser atendidos desde la investigación e innovación. La identificación de estas Líneas de Investigación en Salud para el periodo 2024-2030 han concluido ⁽³⁾ y serán publicadas de manera formal en los próximos días.

En conclusión, las Líneas Nacionales de Investigación en Salud 2024-2030 representan un avance significativo para contribuir a la mejora de la salud pública en el Perú. Al priorizar temas relevantes, integrar enfoques multidisciplinarios y promover soluciones innovadoras, estas líneas establecen una base sólida para abordar los desafíos del siglo XXI. Sin embargo, su éxito dependerá de la capacidad de movilizar recursos, coordinar esfuerzos intersectoriales y garantizar un compromiso sostenido con la implementación de estas

prioridades. Para la comunidad científica internacional, estas líneas ofrecen una oportunidad única de aprender de un enfoque integral y contextual, y de contribuir al progreso hacia una salud global más equitativa y sostenible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Salud, Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en Perú 2019–2023 [citado el 04 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/19497-prioridades-nacionales-de-investigacion-en-salud-en-peru-2019-2023>.
2. A systematic approach for undertaking a research priority-setting exercise: guidance for WHO staff. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [citado el 04 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240009622>.
3. Instituto Nacional de Salud, XVII Congreso Científico Internacional del Instituto Nacional de Salud: Pobreza e inequidad en salud, Conferencia Prioridades de Investigación en Salud [citado el 04 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://youtu.be/GQsQGNAIBLg>.

ARTÍCULO ORIGINAL

MULTIMORBILIDAD Y SU ASOCIACIÓN CON LA SALUD MENTAL EN UNA POBLACIÓN ADULTA DEL PERÚ

Alejandro M. Angulo-Ramírez^{1,a}, Flavio C. Costa-Berlanga^{1,a}, Antonio Bernabé-Ortiz^{1,b}¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.^a Estudiante de medicina; ^b Médico cirujano, Magíster en Salud Pública, doctor en Epidemiología.

RESUMEN

Objetivos. Evaluar la asociación entre multimorbilidad y salud mental en personas adultas de 30 a 69 años. **Materiales y métodos.** Análisis de datos secundarios de un estudio poblacional realizado en la zona periurbana de Tumbes en la costa norte del Perú. Las variables dependientes fueron: síntomas depresivos, usando el PHQ-9; síntomas de ansiedad, usando la escala de Goldberg; y estrés percibido, evaluado usando la escala de 14 preguntas de Cohen; mientras que la exposición fue la presencia de multimorbilidad (presencia o no de dos o más condiciones crónicas y el número de condiciones crónicas). Las asociaciones se evaluaron usando modelos regresión de Poisson crudos y ajustados. **Resultados.** Se analizaron datos de 1600 participantes, edad media de 48,1 años (DE: 10,5), 50,4% fueron mujeres. La prevalencia de multimorbilidad fue de 15,9%, el 23,3% presentaron síntomas depresivos, 42,0% síntomas de ansiedad y 31,4% tenían niveles altos de estrés percibido. En modelo multivariable, la presencia de multimorbilidad estuvo asociada a una mayor prevalencia de síntomas depresivos (61%, IC95%: 32% - 98%), síntomas de ansiedad (46%, IC95%: 28% - 66%) y niveles altos (22%, IC95%: 14% - 33%), pero no moderados de estrés percibido (6%; IC95%: 0% - 12%). Un mayor número de condiciones crónicas se asoció a mayor prevalencia de síntomas depresivos, síntomas de ansiedad y niveles de estrés percibido. **Conclusiones.** La presencia de multimorbilidad se asocia a una mayor prevalencia de síntomas depresivos, de ansiedad y niveles de estrés percibido. Nuestros resultados sugieren la necesidad de un manejo adecuado de la salud mental en pacientes con multimorbilidad.

Palabras claves: Enfermedades no transmisibles; multimorbilidad; depresión; ansiedad; estrés, salud mental. (fuente: DeCS BIREME).

MULTIMORBIDITY AND ITS ASSOCIATION WITH MENTAL HEALTH IN AN ADULT POPULATION OF PERU

ABSTRACT

Objective. To evaluate the association between multimorbidity and mental health in adults aged 30 to 69 years. **Materials and methods.** Secondary data analysis of a population-based study conducted in the peri-urban area of Tumbes in the northern coast of Peru. The dependent variables were: depressive symptoms, using the PHQ-9; anxiety symptoms, using the Goldberg scale; and perceived stress, assessed with the Cohen's 14-question scale. The exposure variable was the presence of multimorbidity (presence or not of two or more chronic conditions and the number of chronic conditions). We assessed associations using crude and adjusted Poisson regression models. **Results.** Data from 1600 participants were analyzed, mean age was 48.1 years (SD: 10.5), and 50.4% were women. The prevalence of multimorbidity was 15.9%, 23.3% presented depressive symptoms, 42.0% anxiety symptoms and 31.4% had high levels of perceived stress. The multivariable model showed that multimorbidity was associated with a higher prevalence of depressive symptoms (61%, 95%CI: 32% - 98%), anxiety symptoms (46%, 95%CI: 28% - 66%) and high (22%, 95%CI: 14% - 33%) but not moderate levels of perceived stress (6%; 95%CI: 0% - 12%). A higher number of chronic conditions was associated with higher prevalence of depressive symptoms, anxiety symptoms, and perceived stress levels. **Conclusions.** The presence of multimorbidity is associated with a higher prevalence of depressive symptoms, anxiety symptoms, and perceived stress levels. Our results suggest the need for adequate mental health management in patients with multimorbidity.

Keywords: Chronic conditions; multimorbidity; depression; anxiety; stress; mental health (source: MeSH NLM).

Citar como. Angulo-Ramírez AM, Costa-Berlanga FC, Bernabé-Ortiz A. Multimorbilidad y su asociación con la salud mental en una población adulta del Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):343-50. doi: 10.17843/rpmesp.2024.414.13610.

Correspondencia. Antonio Bernabé-Ortiz, abernabeo@cientifica.edu.pe

Recibido. 13/01/2024
Aprobado. 04/09/2024
En línea. 21/10/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la salud mental ha tomado gran relevancia dado que los casos de depresión, ansiedad y estrés se han elevado en los últimos años. Así, la prevalencia global estandarizada de desórdenes de ansiedad fue de 3780 por cada 100,000 individuos en el 2019, mientras que este número fue de 3440 por 100,000 individuos en el caso de desórdenes depresivos ⁽¹⁾. En una revisión sistemática que incluyó 22 estudios realizados durante la pandemia (marzo 2020 a marzo 2021) reportó que la prevalencia de ansiedad fue de 36,4%, la de depresión fue de 26,6%, y la de estrés de 42% ⁽²⁾. El Perú no se encuentra ajeno a esta situación. Por ejemplo, un estudio realizado en 1699 participantes, durante la pandemia del COVID-19, reportó que el 59,7% presentaron síntomas de distrés psicológico ⁽³⁾.

De otro lado, la multimorbilidad, definida como la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas en un mismo individuo, parece ser más frecuente en los países de ingresos bajos y medios ⁽⁴⁾, mientras que, en países de altos ingresos, aparece a mayor edad. Así, un estudio transversal utilizando los datos de los servicios médicos en Escocia mostró que la prevalencia de multimorbilidad fue del 23% usando una lista de 40 condiciones, y era más prevalente en adultos mayores ⁽⁵⁾. Sin embargo, la prevalencia de multimorbilidad en Latino América y el Caribe puede llegar hasta el 43% ⁽⁶⁾, mientras que la prevalencia de esta condición en Perú se ha estimado en 19% ⁽⁷⁾, oscilando entre 14% y 23% dependiendo de la región evaluada. La prevalencia de multimorbilidad suele ser heterogénea debido al diverso número de condiciones crónicas evaluadas que se utilizan para definirla, así como el perfil epidemiológico de cada país ⁽⁸⁾.

En la población general, la presencia de más de una enfermedad crónica a la vez está asociada con diversos factores, incluyendo trastorno ansioso ⁽⁹⁾, y por ende deterioro de la salud mental. De otro lado, una revisión sistemática reportó que los sujetos con multimorbilidad tienen hasta el doble de riesgo de padecer trastorno depresivo comparado con personas sin multimorbilidad ⁽¹⁰⁾. La heterogeneidad de la multimorbilidad en la región ⁽⁶⁾, y la asociación de multimorbilidad física y deterioro de salud mental en otros países de la región ⁽¹¹⁾, hace imperativo evaluar la asociación entre multimorbilidad y la salud mental, especialmente en zonas de escasos recursos económicos como áreas periurbanas, ya que muchas de las condiciones crónicas no son detectadas a tiempo. Usualmente depresión y ansiedad son incluidas como parte de la definición de multimorbilidad y la unión de condiciones físicas como mentales puede terminar en una sobrecarga del sistema de salud, incluyendo un incremento en la demanda de atenciones y recursos humanos en salud mental. Más aún, usualmente el sistema de salud en Perú atiende y trata condiciones en forma individual en vez de hacerlo en forma integrada.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. En población general, la presencia de multimorbilidad es cada vez más frecuente, y esto puede estar asociado a problemas de salud mental.

Principales hallazgos. La presencia de multimorbilidad, y un mayor número de condiciones crónicas, se asoció a una mayor prevalencia de síntomas depresivos, de ansiedad y de estrés percibido en una población adulta de una región del norte del Perú.

Implicancias. Nuestros hallazgos sugieren la necesidad de un manejo adecuado de la salud mental en pacientes con más de una enfermedad crónica.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre la presencia de multimorbilidad y ciertos indicadores de salud mental (síntomas depresivos, de ansiedad y de estrés percibido) en pacientes adultos de 30 a 69 años en una región en el norte del Perú.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Se realizó un análisis de datos secundario de un estudio poblacional, transversal y analítico que tuvo como objetivo evaluar dos métodos diagnósticos para detectar casos de diabetes a nivel poblacional ⁽¹²⁾.

Población y lugar de estudio

El estudio se realizó en la zona periurbana de Tumbes ubicada en la costa norte del Perú. Tumbes tiene aproximadamente 225 mil habitantes según el censo nacional del 2017, el 90% viven en zona urbana ⁽¹³⁾, y cerca del 20% y 1% de su población es considerada pobre y extremadamente pobre, respectivamente, y el 15% no tienen los servicios sanitarios básicos.

La población de estudio incluyó personas adultas entre 30 y 69 años, de ambos sexos, residentes habituales y a tiempo completo de la zona de estudio (≥ 6 meses), y capaces de comprender los procedimientos y dar su consentimiento informado. Las mujeres que reportaron estar en estado de gestación, las personas con alguna discapacidad para la toma de medidas antropométricas y aquellas postradas en cama fueron excluidas del estudio. Para el presente análisis se utilizó la totalidad de datos provenientes del estudio original ($n = 1609$) y se excluyeron aquellos registros que no tuvieron información completa de las variables de interés (multimorbilidad y salud mental).

La muestra del estudio original fue tomada en forma aleatoria, estratificada por sexo, usando la información del censo más actual del área de estudio para la selección de los participantes (censo regional del año 2014). Con la finalidad de evitar el aglomeramiento de factores de riesgo, sólo se seleccionó un participante por vivienda.

Definición de variables

La variable independiente fue multimorbilidad, definida como la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas en una misma persona⁽⁸⁾, escogidas de una lista potencial de diez condiciones que fueron evaluadas objetiva o subjetivamente en el estudio original. Las cinco condiciones evaluadas en forma objetiva fueron: hipertensión arterial (presión sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg o con diagnóstico médico previo)⁽¹⁴⁾; diabetes mellitus tipo 2 (glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL o glucosa postprandial ≥ 200 mg/dL después de 2 horas post ingesta de glucosa anhidra, o diagnóstico médico previo)⁽¹⁵⁾; accidente cerebrovascular, definido por un cuestionario validado (al menos tres respuestas positivas)⁽¹⁶⁾; periodontitis, definida por un cuestionario validado (más de cuatro puntos)⁽¹⁷⁾, y enfermedad de Parkinson, definida por la escala de tamizaje de Duarte (≥ 42 puntos)⁽¹⁸⁾. Las otras cinco condiciones de la lista fueron auto reportadas en base a un diagnóstico médico previo: arritmia, insuficiencia cardíaca, cáncer, dislipidemia e infarto agudo de miocardio. Además de la presencia de multimorbilidad, también se evaluó el número de condiciones crónicas que tenía cada participante (ninguna [0], 1, 2 y ≥ 3).

Tres fueron las variables de salud mental evaluadas como variables dependientes. La primera fue la presencia de síntomas depresivos, evaluados con la escala PHQ-9, instrumento que cuenta con un total de nueve preguntas con cuatro opciones de respuesta cada una con un puntaje de 0 a 3 puntos (desde nunca hasta casi todos los días). La escala ha sido validada al español en Chile⁽¹⁹⁾ y en Perú⁽²⁰⁾, y usa un punto de corte ≥ 4 puntos para definir la presencia de síntomas depresivos⁽²¹⁾. La segunda variable fue la presencia de síntomas de ansiedad, evaluados a través de la escala de Goldberg, que presenta 9 preguntas con dos opciones de respuesta (sí y no) y aquellos con ≥ 4 puntos se considera como positivo⁽²²⁾. Finalmente, la tercera variable fue estrés percibido, evaluado mediante la Escala de Estrés Percibido de Cohen, una escala de 14 preguntas con cinco opciones de respuesta (nunca, raras veces, algunas veces, muchas veces y siempre). El puntaje por pregunta va de 0 a 4, con un puntaje mínimo de 14 y máximo de 70 puntos⁽²³⁾. El puntaje total fue dividido en terciles (alto, medio y bajo) para el análisis y se usó la categoría más baja como referencia.

Las covariables incluidas en el análisis fueron sociodemográficas como: edad (de 30-39, 40-49, 50-59 y 60 o más años); sexo (masculino y femenino); nivel de educación primaria (menos de 7 años), secundaria (entre 7 y 11 años) y superior (12 años a más); y nivel socioeconómico, basado en

una medida compuesta del nivel de vida de cada hogar que se calcula con datos recopilados sobre los bienes y servicios del hogar del encuestado (por ejemplo, televisión, bicicleta, televisión, material del techo, de las paredes y del piso, etc.). Este procedimiento se basa en técnicas del Programa DHS que son casi comunes a todos los países que participan en dicho programa⁽²⁴⁾. Todos estos indicadores fueron ponderados, construyendo un índice numérico de riqueza categorizado en terciles (bajo, medio y alto) para este análisis. También se incluyeron otras covariables como: trabajo actual (sí o no); tener seguro de salud (sí o no); fumador habitual, definido como el consumo de al menos un cigarrillo diario (sí o no); abuso de alcohol, utilizando la Prueba de Identificación para el Desorden de Consumo de Alcohol (AUDIT: dependiente ≥ 8 o no dependiente < 8)⁽²⁵⁾; y niveles de actividad física, en base a la versión corta del Cuestionario Internacional de Actividad Física o IPAQ (bajo o moderado/alto).

Procedimientos

Previo consentimiento, se aplicó el cuestionario de estudio. Este estuvo basado en el instrumento STEPS (posibilita la recopilación, análisis y divulgación de información acerca de los factores de riesgo de enfermedades no transmisibles en individuos de 18 a 64 años) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El cuestionario se aplicó usando el software Open Data Kit (ODK) mediante tabletas para obtener datos demográficos, conductuales, antecedentes médicos personales y familiares orientados a las alteraciones metabólicas de la glucosa. Para la medida de la presión arterial, se utilizó un monitor automatizado luego de un periodo de reposo de cinco minutos con los pies apoyados en el piso y la espalda recostada en una silla⁽¹⁴⁾. Se realizaron tres tomas de la presión arterial separadas al menos un minuto entre ellas. El promedio de la segunda y la tercera medida fueron utilizados para la estimación de la presión arterial. Por otro lado, personal de laboratorio capacitado previamente se encargó de realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa en cada participante y los valores de glucosa basal y postprandial fueron usadas para estimar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2.

Análisis estadístico

La data fue analizada utilizando el programa estadístico Stata 16 para Windows. En primer lugar, se realizó una descripción de la población del estudio usando la media y desviación estándar (DE) para las variables numéricas, mientras que se usó frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Luego, se estimó la prevalencia e intervalos de confianza al 95% (IC95%) de las variables de interés (multimorbilidad, síntomas de depresión, síntomas de ansiedad y estrés percibido). Las comparaciones entre variables categóricas se hicieron con la prueba Chi cuadrado. Finalmente, para observar la asociación de nuestras variables se crearon

modelos de Regresión de Poisson con varianza robusta, tanto crudos y ajustados, usando el criterio epidemiológico basado en referencias de estudio previos similares ⁽²⁶⁻²⁸⁾, y reportándose razones de prevalencia (RP) e IC95%. En el caso de estrés percibido también se usó regresión de Poisson, comparando aquellos en el tercil medio y el tercil superior contra el tercil bajo (usado como grupo de referencia).

Aspectos éticos

La Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú, y London School of Hygiene and Tropical Medicine, Reino Unido, realizaron la revisión y aprobación del protocolo original del estudio. El presente protocolo fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Científica del Sur (código de registro: PRE-15-2023-00297).

RESULTADOS

Descripción general de la población de estudio

Un total de 2114 personas fueron invitadas a participar, y 1609 registros formaron parte del estudio original, pero solo los datos de 1600 (75,6%) fueron analizados (9 registros no tenían los datos de interés y fueron eliminados). La población estuvo conformada por 807 (50,4%) mujeres y tuvo una media de edad de 48,1 años (DE 10,5). La mayoría de participantes (46,4%) tuvo secundaria completa.

Características de la población según el número de enfermedades crónicas y la presencia de multimorbilidad

Sólo 255 participantes (15,9%; IC95%: 14,1% - 17,8%) presentaron multimorbilidad mientras que el 51% no presentó ninguna enfermedad. Ser mujer ($p=0,001$) y tener mayor edad ($p<0,001$) se asociaron a un mayor número de condiciones crónicas y multimorbilidad. De otro lado, tener menor nivel de educación ($p<0,001$), no presentar abuso de alcohol ($p=0,004$) y los bajos niveles de actividad física ($p=0,003$) se asociaron a una mayor multimorbilidad (Tabla 1).

Características de la población según indicadores de salud mental

La prevalencia de síntomas depresivos fue de 23,3% (IC95%: 21,1% - 25,3%) y fue más frecuente en mujeres ($p < 0,001$), en aquellos con mayor número de condiciones crónicas ($p<0,001$) y en los que tenían multimorbilidad ($p<0,001$). Por otro lado, la prevalencia de síntomas de ansiedad fue de 42,0% (IC95%: 39,5% - 44,4%) y estuvo asociado al sexo femenino ($p<0,001$), a la ausencia de tabaquismo ($p=0,011$), a no presentar abuso de alcohol ($p=0,004$), a un mayor número de condiciones crónicas ($p<0,001$) y a la presencia de multimorbilidad ($p<0,001$). Por último, el estrés percibido fue más frecuente en mujeres ($p<0,001$), en aquellos que no fumaban diariamente ($p=0,003$), en personas que tenían un

mayor número de condiciones crónicas ($p<0,001$) y en los que presentaban multimorbilidad ($p<0,001$). Ver detalles en la Tabla 2.

Asociación entre multimorbilidad y salud mental

En modelo multivariable, la presencia de multimorbilidad se asoció a una mayor prevalencia de síntomas depresivos (61%; IC95%: 32% - 98%) y a una mayor prevalencia de síntomas de ansiedad (46%; IC95%: 28% - 66%). Mientras que la presencia de multimorbilidad estuvo asociado a niveles altos de estrés (22%; IC95%: 14% - 33%), no lo estuvo para niveles moderados (6%; IC95%: 0% - 12%). De otro lado, un mayor número de condiciones crónicas se asoció a una mayor prevalencia de síntomas depresivos, síntomas de ansiedad y estrés percibido (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos muestran que tanto la multimorbilidad como un mayor número de condiciones crónicas estuvieron asociadas a una mayor prevalencia de síntomas depresivos, ansiedad y estrés percibido. De otro lado, el 15% de la población estudiada presentaba multimorbilidad, mientras que una gran proporción de la población presentaron síntomas de depresión, ansiedad y estrés percibido.

Diversos estudios muestran que la multimorbilidad se asocia a diversos problemas en la salud mental. Por ejemplo, de acuerdo a los resultados de una revisión sistemática relativamente reciente ⁽²⁶⁾, tanto la ansiedad como la depresión fueron más frecuentes en personas con multimorbilidad. En cuanto a ansiedad, dos estudios previos corroboran nuestros hallazgos. Así, un estudio realizado en EE.UU., incluyendo 4219 adultos mayores, reportó que un mayor número de afecciones crónicas se asocian a un mayor riesgo de ansiedad ⁽²⁷⁾. En forma similar, otro estudio que reclutó 1315 participantes con obesidad en Canadá reportó que el aumento en el número de condiciones crónicas se asoció a la presencia de síntomas de salud mental ⁽¹¹⁾.

Respecto a depresión, un estudio demostró que el riesgo de trastorno depresivo fue dos veces mayor para las personas con multimorbilidad en comparación con aquellas sin multimorbilidad y tres veces mayor para las personas con multimorbilidad en comparación con aquellas sin ninguna condición física crónica ⁽¹⁰⁾. Dicho hallazgo es corroborado en Sudáfrica con una muestra de 2549 participantes determinó que hay una mayor prevalencia de síntomas depresivos en los que presentaban multimorbilidad ⁽²⁹⁾.

Finalmente, en relación con el estrés percibido, de igual manera dos estudios están en línea con nuestros hallazgos. En un primer estudio de 34,129 participantes en seis países, concluyó que la multimorbilidad se asocia a mayores niveles de estrés en adultos mayores de ingresos bajos y medios ⁽³⁰⁾. En el otro estudio donde participaron 229,293 adultos que viven en comunidades en 44 países de ingresos bajos y medios se

Tabla 1. Características de la población de estudio según la presencia de multimorbilidad y el número de condiciones crónicas

	Multimorbilidad			Número de condiciones crónicas				Valor de p
	Total= 1345 (%)	Sí=255 (%)	Valor de p	0=822 (%)	1=523 (%)	2=187 (%)	≥3=68 (%)	
Sexo								
Mujer	653 (48,6)	154 (60,4)	<0,001	382 (46,5)	271 (51,8)	109 (58,3)	45 (66,2)	<0,001
Varón	692 (51,4)	101 (39,6)		440 (53,5)	252 (48,2)	78 (41,7)	23 (33,8)	
Edad								
30-39 años	416 (30,9)	21 (8,2)	<0,001	315 (38,3)	101 (19,4)	17 (9,1)	4 (5,9)	<0,001
40-49 años	434 (32,3)	45 (17,7)		253 (30,8)	181 (34,6)	37 (19,8)	8 (11,7)	
50-59 años	308 (22,9)	99 (38,8)		165 (20,1)	143 (27,3)	70 (37,4)	29 (42,7)	
60+ años	187 (13,9)	90 (35,3)		89 (10,8)	98 (18,7)	63 (33,7)	27 (39,7)	
Nivel de educación								
Primaria	394 (29,3)	123 (48,2)	<0,001	210 (25,6)	184 (35,2)	79 (42,3)	44 (64,7)	<0,001
Secundaria	642 (47,7)	101 (39,6)		414 (50,4)	228 (43,6)	83 (44,4)	18 (26,5)	
Superior	309 (23,0)	31 (12,2)		198 (24,0)	111 (21,2)	25 (13,4)	6 (8,8)	
Nivel socioeconómico								
Bajo	446 (33,2)	92 (36,1)	0,650	267 (32,5)	179 (34,2)	65 (34,8)	27 (39,7)	0,220
Medio	461 (34,3)	85 (33,3)		303 (36,8)	158 (30,2)	63 (33,7)	22 (32,4)	
Alto	438 (32,5)	78 (30,6)		252 (30,7)	186 (35,6)	59 (31,5)	19 (27,9)	
Actualmente empleado								
Sí	937 (69,7)	149 (58,4)	<0,001	577 (70,2)	360 (68,8)	121 (64,7)	28 (41,2)	<0,001
Seguro de salud								
Sí	1224 (91,0)	238 (93,3)	0,220	746 (90,7)	478 (91,4)	170 (90,9)	68 (100,0)	0,080
Tabaquismo diario								
Sí	81 (6,0)	11 (4,3)	0,280	54 (6,6)	27 (5,2)	8 (4,3)	3 (4,4)	0,510
Abuso de alcohol								
Sí	111 (8,3)	8 (3,1)	0,004	78 (9,5)	33 (6,3)	6 (3,2)	2 (2,9)	0,005
Actividad física								
Moderada/alta	860 (63,9)	138 (54,1)	0,003	534 (65,0)	326 (62,3)	107 (57,2)	31 (45,6)	0,006
Baja	485 (36,1)	117 (45,9)		288 (35,0)	197 (37,7)	80 (42,8)	37 (54,4)	

determinó que la multimorbilidad se asoció a una mayor prevalencia de estrés percibido ⁽³¹⁾.

Se considera que la multimorbilidad es un reto en el campo de la salud pública, y que la afectación de la salud mental debido al incremento en el número de condiciones crónicas que está sucediendo puede tener un impacto relevante. Esto puede ser importante en países con limitados recursos como el Perú debido a la falta de un abordaje integral de las patologías que presentan los pacientes. En este caso, aunque el manejo debería ser transversal, los especialistas usualmente evalúan solo las condiciones que le son competentes sin necesidad de verificar su impacto en otros aspectos de la vida del paciente. En ese contexto, un individuo debe ser considerado como ser biopsicosocial y por lo tanto manejar apropiadamente tanto la salud física como la mental.

Nuestros resultados, al igual que otros estudios, sugieren que se debe implementar un sistema apropiado para

un abordaje multidisciplinario para los pacientes con multimorbilidad. Creemos que conocer la asociación entre la presencia de múltiples condiciones crónicas y la salud mental es esencial para proporcionar una atención de salud más completa, mejorar los resultados del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes, así como para informar las políticas y las estrategias de salud de manera efectiva.

La pandemia del COVID-19 expuso todas las deficiencias de nuestro sistema de salud que afectan el diseño de estrategias de atención, prevención y, evaluación de las políticas de salud e investigación, y estudios epidemiológicos relacionados con la multimorbilidad ⁽³²⁾. Además, la pandemia puso de manifiesto la necesidad de invertir recursos en salud mental en el Perú ⁽³³⁾, por lo tanto, resulta fundamental que tanto las autoridades como la sociedad en su totalidad reconozcan la necesidad de abordar los desafíos relacionados con la salud mental de manera completa y eficaz.

Tabla 2. Características de la población de estudio según indicadores de salud mental (síntomas depresivos, de ansiedad y estrés)

	n	Síntomas depresivos		Síntomas de ansiedad		Estrés percibido	
		Sí=327 (%)	Valor de p	Sí=672 (%)	Valor de p	Alto=503 (%)	Valor de p
Sexo							
Mujer	807	276 (34,2)	<0,001	452 (56,0)	<0,001	339 (42,0)	<0,001
Varón	793	96 (12,1)		220 (27,7)		164 (20,6)	
Edad							
30-39 años	437	95 (21,7)	0,160	173 (39,5)	0,030	130 (29,7)	0,470
40-49 años	479	108 (22,5)		205 (42,8)		162 (33,8)	
50-59 años	407	111 (27,2)		192 (47,1)		130 (31,9)	
60+ años	277	58 (20,9)		102 (36,8)		81 (29,2)	
Nivel de educación							
Primaria	517	136 (26,3)	0,140	223 (43,1)	0,590	182 (35,2)	0,002
Secundaria	743	162 (21,8)		302 (40,7)		239 (32,2)	
Superior	340	74 (21,8)		147 (43,2)		82 (24,1)	
Nivel socioeconómico							
Bajo	538	132 (24,5)	0,490	232 (43,1)	0,68	190 (35,3)	0,050
Medio	546	129 (23,6)		231 (42,3)		164(30,0)	
Alto	516	111 (21,5)		209 (40,5)		149 (28,9)	
Actualmente empleado							
No	514	179 (34,8)	<0,001	275 (53,5)	<0,001	216 (42,0)	<0,001
Sí	1086	193 (17,8)		397 (36,6)		287 (26,4)	
Seguro de salud							
No	138	27 (19,6)	0,280	49 (35,5)	0,110	30 (21,7)	0,010
Sí	1462	345 (23,6)		623 (42,6)		473 (32,4)	
Tabaquismo diario							
No	1508	357 (23,7)	0,10	645 (42,8)	0,010	487 (32,3)	0,003
Sí	92	15 (16,3)		27 (29,4)		16 (17,4)	
Abuso de alcohol							
No	1481	351 (23,7)	0,130	637 (43,0)	0,004	475 (32,1)	0,050
Sí	118	21 (17,7)		35 (29,4)		28 (23,5)	
Actividad física							
Moderada/alta	998	199 (19,9)	<0,001	389 (39,0)	0,002	273 (27,4)	<0,001
Baja	602	173 (28,7)		283 (47,0)		230 (38,2)	
Número de condiciones crónicas							
0	822	166 (20,2)	<0,001	290 (35,3)	<0,001	217 (26,4)	<0,001
1	523	112 (21,4)		231 (44,2)		167 (31,9)	
2	187	59 (31,6)		102 (54,6)		76 (40,6)	
3+	68	35 (51,5)		49 (72,1)		43 (63,2)	
Multimorbilidad							
No	1345	278 (20,7)	<0,001	521 (38,7)	<0,001	384 (28,6)	<0,001
Sí	255	94 (36,9)		151 (59,2)		119 (46,7)	

Tabla 3. Asociación entre multimorbilidad, número de condiciones crónicas y salud mental: Modelos crudos y ajustados

	Multimorbilidad	Número de condiciones crónicas		
	Sí vs. No (IC 95%)	1 vs. 0 (IC 95%)	2 vs. 0 (IC 95%)	≥3 vs. 0 (IC 95%)
Síntomas depresivos				
Modelo crudo	1,78 (1,47 – 2,16)	1,06 (0,86 – 1,31)	1,56 (1,22 – 2,01)	2,55 (1,95 – 3,33)
Modelo ajustado*	1,61 (1,32 – 1,98)	1,03 (0,83 – 1,27)	1,44 (1,11 – 1,87)	2,14 (1,60 – 2,89)
Síntomas de ansiedad				
Modelo crudo	1,53 (1,35 – 1,73)	1,25 (1,10 – 1,43)	1,54 (1,31 – 1,81)	2,04 (1,71 – 2,43)
Modelo ajustado*	1,46 (1,28 – 1,66)	1,23 (1,08 – 1,40)	1,50 (1,27 – 1,77)	1,93 (1,61 – 2,32)
Estrés percibido (moderado vs. bajo)				
Modelo crudo	1,07 (1,01 – 1,12)	0,99 (0,96 – 1,04)	1,03 (0,96 – 1,10)	1,23 (1,13 – 1,33)
Modelo ajustado*	1,05 (0,99 – 1,12)	0,99 (0,95 – 1,04)	1,02 (0,95 – 1,09)	1,20 (1,11 – 1,30)
Estrés percibido (alto vs. bajo)				
Modelo crudo	1,26 (1,17 – 1,34)	1,07 (0,99 – 1,15)	1,20 (1,09 – 1,31)	1,54 (1,44 – 1,66)
Modelo ajustado*	1,22 (1,14 – 1,30)	1,05 (0,98 – 1,12)	1,16 (1,07 – 1,27)	1,49 (1,37 – 1,63)

Los modelos evalúan cada resultado (en la columna de la derecha) según cada exposición por separado (en las columnas).

* Modelo ajustado por sexo, edad, nivel de educación, nivel socioeconómico, actualmente empleado, seguro de salud, tabaquismo diario, abuso de alcohol y actividad física diaria.

Una fortaleza importante del presente estudio radica en su representatividad poblacional y en la evaluación objetiva de varias de las condiciones crónicas incluidas, especialmente en aquellas más prevalentes. Sin embargo, existen algunas limitaciones que merecen discusión. En primer lugar, al ser un estudio transversal solo se puede evaluar asociación y no causalidad. Adicionalmente, la causalidad reversa podría estar presente, es decir que la presencia de síntomas de salud mental podría incrementar la probabilidad de tener multimorbilidad. En segundo lugar, la lista de enfermedades utilizada para la definición de multimorbilidad puede llegar a ser muy diferente en otras regiones, lo que afectaría los resultados, sin embargo, se agrupó usando la definición de multimorbilidad que es ampliamente reconocida, además de ser evaluada de acuerdo al número de condiciones crónicas. Más aún, algunas condiciones crónicas fueron autorreportadas lo que podría tener un impacto en las estimaciones. Sin embargo, muchas de ellas fueron las menos comunes a nivel poblacional (arritmia, insuficiencia cardiaca, cáncer e infarto agudo de miocardio). Finalmente, existen más enfermedades que abarcan la salud mental y que pueden estar re-

lacionadas con la multimorbilidad como psicosis, trastorno de estrés postraumático (TEPT) y trastornos por abuso de sustancias, que no han sido evaluadas en el presente trabajo.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la presencia de multimorbilidad estuvo asociada a una mayor prevalencia de síntomas depresivos, de ansiedad y de estrés percibido. Por otro lado, un mayor número de condiciones crónicas también se asocia a una mayor presencia de estos síntomas. Estos resultados sugieren la necesidad de un manejo adecuado de la salud mental en pacientes con multimorbilidad.

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

Roles según CRediT. AMA-R, FCC-B y AB-O: Conceptualización. AB-O: Curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, supervisión. AMA-R, FCC-B y AB-O: Investigación, metodología, visualización. AMA-R, FCC-B y AB-O: Redacción del borrador original. AB-O revisión y edición

Financiamiento. El trabajo original fue financiado por Wellcome Trust, Londres, Reino Unido a través de una beca de investigación (103994/Z/14/Z). El presente análisis no cuenta con financiamiento.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Global Burden of Disease 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-50. doi: [10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3).
- Mejía-Zambrano H, Ramos-Calsín L. Prevalencia de los principales trastornos mentales durante la pandemia por COVID-19. *Rev Neuropsiquiatr*. 2022;185(1):72-82. doi: [10.20453/rnp.v85i1.4157](https://doi.org/10.20453/rnp.v85i1.4157).
- Ruiz-Frutos C, Palomino-Baldeón JC, Ortega-Moreno M, Villavicencio-Guardia MDC, Dias A, Bernardes JM, *et al.* Effects of the COVID-19 Pandemic on Mental Health in Peru: Psychological Distress. *Healthcare*. (Basel) 2021;9(6):691. doi: [10.3390/healthcare9060691](https://doi.org/10.3390/healthcare9060691).
- Basto-Abreu A, Barrientos-Gutierrez T, Wade AN, Oliveira de Melo D, Semeão de Souza AS, Nunes BP, *et al.* Multimorbidity matters in low and middle-income countries. *J Multimorb Comorb*.

- 2022;12:26335565221106074. doi: [10.1177/26335565221106074](https://doi.org/10.1177/26335565221106074).
5. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2).
 6. Huaquía-Díaz AM, Chalán-Dávila TS, Carrillo-Larco RM, Bernabe-Ortiz A. Multimorbidity in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(7):e050409. doi: [10.1136/bmjopen-2021-050409](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050409).
 7. Miranda JJ, Bernabe-Ortiz A, Gilman RH, Smeeth L, Malaga G, Wise RA, *et al*. Multimorbidity at sea level and high-altitude urban and rural settings: The CRONICAS Cohort Study. *J Comorb*. 2019;9:2235042x19875297. doi: [10.1177/2235042X19875297](https://doi.org/10.1177/2235042X19875297).
 8. The Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: a priority for global health research. London, UK: AMS; 2018.
 9. Filipčić I, Bajčić Ž, Filipčić I. The onset and accumulation of physical multimorbidity in severe and common mental disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2020;33(5):484-90. doi: [10.1097/YCO.0000000000000635](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000635).
 10. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;221:36-46. doi: [10.1016/j.jad.2017.06.009](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.009).
 11. Romain AJ, Marleau J, Baillot A. Association between physical multimorbidity, body mass index and mental health/disorders in a representative sample of people with obesity. *J Epidemiol Community Health*. 2019;73(9):874-80. doi: [10.1136/jech-2018-211497](https://doi.org/10.1136/jech-2018-211497).
 12. Bernabe-Ortiz A, Perel P, Miranda JJ, Smeeth L. Diagnostic accuracy of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) for undiagnosed T2DM in Peruvian population. *Prim Care Diabetes*. 2018;12(6):517-25. doi: [10.1016/j.pcd.2018.07.015](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.07.015).
 13. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Censos Nacionales 2017: XII de Población, VII de Vivienda y III de Comunidades Indígenas. Lima, Peru: INEI; 2018 [updated 2018; visitado 2024 Julio 18]; Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/estadisticas/censos/>.
 14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, *et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-72. doi: [10.1001/jama.289.19.2560](https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560).
 15. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi: [10.2337/dc22-S002](https://doi.org/10.2337/dc22-S002).
 16. Del Brutto OH, Idrovo L, Mosquera A, Díaz-Calderón E, Santibáñez R, Navas C, *et al*. [Validation of a screening questionnaire for stroke detection in Spanish-speaking communities]. *Rev Neurol*. 2004;39(4):301-4.
 17. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Beck JD, *et al*. Self-reported measures for surveillance of periodontitis. *J Dent Res*. 2013;92(11):1041-7. doi: [10.1177/0022034513505621](https://doi.org/10.1177/0022034513505621).
 18. Duarte J, Clavería LE, de Pedro-Cuesta J, Sempere AP, Coria F, Calne DB. Screening Parkinson's disease: a validated questionnaire of high specificity and sensitivity. *Mov Disord*. 1995;10(5):643-9. doi: [10.1002/mds.870100518](https://doi.org/10.1002/mds.870100518).
 19. Baader T, Molina JL, Venezian S, Rojas C, Fariás R, Fierro-Freixenet C, *et al*. [Validity and utility of PHQ9 (Patient Health Questionnaire) in the diagnosis of depression in user patients of primary care in Chile]. *Rev Chil Neuro-psiquiatr*. 2012;50(1):10-22. doi: [10.4067/S0717-92272012000100002](https://doi.org/10.4067/S0717-92272012000100002).
 20. Calderón M, Gálvez-Buccollini JA, Cueva G, Ordoñez C, Bromley C, Fiestas F. [Validation of the Peruvian version of the PHQ-9 for diagnosing depression]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012;29(4):578-9. doi: [10.1590/s726-46342012000400027](https://doi.org/10.1590/s726-46342012000400027).
 21. Levis B, Sun Y, He C, Wu Y, Krishnan A, Bhandari PM, *et al*. Accuracy of the PHQ-2 Alone and in Combination With the PHQ-9 for Screening to Detect Major Depression: Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2020;323(22):2290-300. doi: [10.1001/jama.2020.6504](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6504).
 22. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med*. 1979;9(1):139-45. doi: [10.1017/s0033291700021644](https://doi.org/10.1017/s0033291700021644).
 23. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385-96.
 24. The DHS Program. Wealth index construction. Rockville, MD; 2021 [updated 2021; visitado 2024 August 29]; Disponible en: <https://dhsprogram.com/topics/wealth-index/Wealth-Index-Construction.cfm>.
 25. Rubio Valladolid G, Bermejo Vicedo J, Caballero Sánchez-Serrano MC, Santo-Domingo Carrasco J. [Validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in primary care]. *Rev Clin Esp*. 1998;198(1):11-4.
 26. Castro-de-Araujo LFS, Cortes F, de Siqueira Filha NT, Rodrigues EDS, Machado DB, de Araujo JAP, *et al*. Patterns of multimorbidity and some psychiatric disorders: A systematic review of the literature. *Front Psychol*. 2022;13:940978. doi: [10.3389/fpsyg.2022](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022).
 27. Gould CE, O'Hara R, Goldstein MK, Beaudreau SA. Multimorbidity is associated with anxiety in older adults in the Health and Retirement Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(10):1105-15. doi: [10.002/gps.4532](https://doi.org/10.002/gps.4532).
 28. Saneei P, Esmailzadeh A, Keshteli AH, Reza Roohafza H, Afshar H, Feizi A, *et al*. Combined Healthy Lifestyle Is Inversely Associated with Psychological Disorders among Adults. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146888.
 29. Petersen I, Rathod S, Kathree T, Selohlilwe O, Bhana A. Risk correlates for physical-mental multimorbidities in South Africa: a cross-sectional study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;28(4):418-26. doi: [10.1017/S2045796017000737](https://doi.org/10.1017/S2045796017000737).
 30. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Schofield P, Lin PY, Tseng PT, *et al*. Multimorbidity and perceived stress: a population-based cross-sectional study among older adults across six low- and middle-income countries. *Maturitas*. 2018;107:84-91. doi: [10.1016/j.maturitas.2017.10.007](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.007).
 31. Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB, Veronese N, Carvalho AF, Solmi M, *et al*. Perceived Stress and Its Relationship With Chronic Medical Conditions and Multimorbidity Among 229,293 Community-Dwelling Adults in 44 Low- and Middle-Income Countries. *Am J Epidemiol*. 2017;186(8):979-89. doi: [10.1093/aje/kwx159](https://doi.org/10.1093/aje/kwx159).
 32. Villarreal-Zegarra D, Segovia-Bacilio P, Paredes-Angeles R, Vilela-Estrada AL, Caveró V, Diez-Canseco F. Provision of community mental health care before and during the COVID-19 pandemic: A time series analysis in Peru. *Int J Soc Psychiatry*. 2023;69(8):1996-2006. doi: [10.1177/00207640231185026](https://doi.org/10.1177/00207640231185026).
 33. Cusihaman-Lope N, Vilela-Estrada AL, Caveró V, Villarreal-Zegarra D, Diez-Canseco F. Experiences of users and family members on the care received at community mental health centers in Lima and Callao during the COVID-19 pandemic. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2023;40(3):278-86. doi: [10.17843/rpmpesp.2023.403.2717](https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2023.403.2717).

ARTÍCULO ORIGINAL

FINDRISC MODIFICADO PARA CUBA COMO HERRAMIENTA PARA LA DETECCIÓN DE PREDIABETES Y DIABETES NO DIAGNOSTICADA EN POBLACIÓN CUBANA

Eduardo Cabrera-Rode ^{1,a}, Oscar Díaz-Díaz ^{1,b}, Neraldo Orlandi González ^{1,b}, Mohan Ronald ^{1,c}

¹Instituto de Endocrinología, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, La Habana, Cuba.

^a Doctor en Ciencias; ^b médico endocrinólogo; ^c médico residente en Endocrinología.

El presente estudio formó parte de la tesis: Mohan R. Utilidad del puntaje finlandés de riesgo de diabetes modificado para identificar personas con disglucemia en una población cubana [tesis de especialista en endocrinología]. La Habana: Facultad de Ciencias Médica Manuel Fajardo, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Endocrinología; 2023

RESUMEN

Objetivos. Evaluar el Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) modificado para Cuba como herramienta para la detección de prediabetes y diabetes no diagnosticada en una población cubana. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio epidemiológico de corte transversal analítico y de fuente secundaria en 3737 adultos de 19 a más años con al menos un factor de riesgo de diabetes, sin diagnóstico previo de prediabetes y diabetes *mellitus*, a los cuales se les realizó la prueba de tolerancia a la glucosa oral para el diagnóstico de disglucemia. Las puntuaciones de riesgo de diabetes aplicadas fueron la FINDRISC y las FINDRISC modificadas para Latinoamérica (LA-FINDRISC) y Cuba (CUBDRISC) con parámetros antropométricos propios. La curva ROC se utilizó para establecer el punto de corte de cada escala para el diagnóstico de disglucemia. Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud. La concordancia entre las escalas fue calculada con el coeficiente Kappa de Cohen. **Resultados:** El 34,5% (n=1289) de las personas se diagnosticó con disglucemia (28,1% prediabetes y 6,4% diabetes tipo 2 sin diagnóstico previo). Las escalas LA-FINDRISC y CUBDRISC mostraron un grado de acuerdo casi perfecto con la escala FINDRISC para los distintos valores de corte del 11 al 16 (0,882-0,890 y 0,910-0,922, respectivamente). El punto de corte óptimo para detectar personas con disglucemia fue ≥ 13 para las escalas FINDRISC y CUBDRISC (sensibilidad 63,6% y 61,6%; especificidad 84,3% y 86,0%, respectivamente) y ≥ 11 para LA-FINDRISC (sensibilidad 58,0% y especificidad 88,0%). **Conclusiones.** Existe una concordancia casi perfecta entre las escalas de riesgo de diabetes. El puntaje FINDRISC modificado para Cuba demostró ser una herramienta útil para identificar personas con prediabetes y diabetes con punto de corte 13 en una población cubana.

Citar como. Cabrera-Rode E, Díaz-Díaz O, Orlandi-González N, Ronald M. FINDRISC modificado para Cuba como herramienta para la detección de prediabetes y diabetes no diagnosticada en población cubana. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):351-64. doi: 10.17843/rpmesp.2024.414.14138.

Palabras clave: FINDRISC; LA-FINDRISC; Predicción; Cribado; Diabetes *Mellitus* tipo 2; Prediabetes; Disglucemia (fuente: DeCS BIREME).

FINDRISC MODIFIED FOR CUBA AS A TOOL FOR THE DETECTION OF PREDIABETES AND UNDIAGNOSED DIABETES IN CUBAN POPULATION

ABSTRACT

Objectives. To evaluate the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) modified for Cuba as a tool for the detection of prediabetes and undiagnosed diabetes in Cuban population. **Materials and methods.** An analytical cross-sectional and secondary source epidemiological study was conducted in 3737 adults aged 19 years and older with at least one risk factor for diabetes, they did not have previous diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus and underwent oral glucose tolerance test for the diagnosis of dysglycemia. We applied the FINDRISC and the FINDRISC modified for Latin America (LA-FINDRISC) and Cuba (CUBDRISC), each with their own anthropometric parameters. The ROC curve was used to establish the cut-off point of each scale for the diagnosis of dysglycemia. Sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios were calculated. The concordance between scales was calculated with Cohen's Kappa coefficient. **Results.** We found that 34.5% (n=1289) of the subjects were diagnosed with dysglycemia (28.1% had prediabetes and 6.4% had type 2 diabetes without previous diagnosis). The LA-FINDRISC and CUBDRISC scales showed an almost perfect concordance with the FINDRISC scale for the different cut-off values from 11 to 16 (0.882-0.890 and 0.910-0.922, respectively). The optimal cutoff point for detecting persons with dysglycemia was ≥ 13 for the FINDRISC and CUBDRISC scales (sensitivity was 63.6% and 61.6%; specificity was 84.3% and 86.0%, respectively) and ≥ 11 for LA-FINDRISC (sensitivity 58.0% and specificity 88.0%). **Conclusions.** We found almost perfect concordance between the diabetes risk scales. The FINDRISC score modified for Cuba proved to be a useful tool to identify persons with prediabetes and diabetes with a cut-off point of 13 in a Cuban population.

Keywords: FINDRISC; LA-FINDRISC; Prediction; Screening; Type 2 Diabetes Mellitus; Prediabetes; Dysglycaemia (source: MeSH NLM).

Correspondencia. Eduardo Cabrera Rode; eduardo.cabrerarode@gmail.com

Recibido. 02/07/2024

Aprobado. 23/10/2024

En línea. 03/12/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) es un síndrome heterogéneo que se caracteriza por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas, como consecuencia de un déficit absoluto o relativo de secreción de insulina o resistencia a esta ^(1,2).

La prevalencia de DM ha aumentado considerablemente en el mundo ⁽³⁾. En Centroamérica y Sudamérica se estima que alcanza una prevalencia de 9,5% ⁽³⁾. En el anuario estadístico del Ministerio de Salud Pública de Cuba del 2021, se reportó una tasa de prevalencia de DM de 66,9 por 1000 habitantes, tres veces mayor a la que existía hace 20 años ⁽⁴⁾.

La diabetes no diagnosticada y la prediabetes son una gran preocupación por el alto riesgo de desarrollar complicaciones crónicas y el consiguiente aumento de los costos relacionados con estas. El atlas de la Federación Internacional de Diabetes (IDE, siglas en inglés) en su décima edición del 2021 señala que en la población mundial de 20 a 79 años, 537 millones de adultos padecen de DM (10,5%), 240 millones con DM no diagnosticada (44,7%) de los sujetos con DM, 541 millones presentan tolerancia a la glucosa alterada (TGA) (10,6%) y 319 millones muestran glucosa en ayunas alterada (GAA) (6,2%), con riesgo a desarrollar diabetes ⁽⁵⁾. En la región de Centroamérica y el Caribe un 32,8% de la DM no está diagnosticada ⁽⁵⁾. En Cuba, según la III Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, el 42,0% de la población tenía una diabetes no conocida ⁽⁶⁾.

El interés por la prediabetes se ha incrementado en los últimos años, por su trascendencia como estado metabólico y condición predisponente para la progresión futura a la DM y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, además de que conlleva una alta probabilidad de desarrollar muchas de las patologías normalmente asociadas a esa enfermedad, tales como retinopatía diabética, neuropatía periférica, enfermedad renal diabética y complicaciones macrovasculares ^(2,7,8).

En la actualidad, no existe consenso a nivel mundial sobre la estrategia para la detección de la DM y prediabetes. La glucemia en ayunas es la prueba más comúnmente utilizada para este fin, sin embargo, la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) es el examen más específico para el diagnóstico de DM y prediabetes. La hemoglobina glucosilada (HbA1c) también es recomendada por algunos comités de expertos para el diagnóstico de esta enfermedad ^(3,7).

Para la identificación de sujetos con riesgo de diabetes tipo 2, existen cuestionarios simples, rápidos, económicos y no invasivos de puntuación, con los que se podría reducir el número de personas que tienen que someterse a una PTGO ^(7,9-11).

El cribado de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y de prediabetes, con las intervenciones adecuadas, parece ser rentable ⁽⁹⁾. La Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) es una de las herramientas de cribado más eficaz y utilizado para

MENSAJES CLAVE

Motivación para el estudio. Existe un incremento de obesidad y diabetes mellitus en Cuba, por lo que es necesario aportar herramientas fáciles de emplear, rápidas y económicas para la identificación de personas con disglucemia.

Principales hallazgos. Por primera vez se establece en CUBA el punto de corte óptimo para los cuestionarios FINDRISC, LA-FINDRISC y FINDRISC modificado para Cuba (CUBDRISC) con parámetros antropométricos propios para identificar a las personas con disglucemia.

Implicaciones. El empleo de la escala CUBDRISC como herramienta simple, rápida y de bajo costo para la pesquisa activa de personas con disglucemia en población cubana y, en consecuencia, servirá para establecer estrategias de intervenciones oportunas a las personas con puntuación de riesgo para desarrollar disglucemia.

detectar nuevos casos de DM2 y prediabetes ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Sin embargo, FINDRISC debe validarse en poblaciones distintas de la población finlandesa original, con el fin de determinar los atributos de rendimiento (sensibilidad y especificidad) ⁽¹³⁾.

FINDRISC está disponible en casi todas las lenguas europeas (incluyendo el español), se ha validado en la mayoría de las poblaciones europeas ^(10,11,14-21) y entre los países de lengua española ⁽²²⁾ que ha sido validado se encuentran Colombia ⁽²⁴⁻²⁶⁾, Perú ⁽²⁷⁾, Venezuela ^(28,29), México ^(30,31), España ^(16,20) y recientemente en Argentina ⁽¹²⁾.

En Latinoamérica, la escala FINDRISC ha sido modificada y utilizada en diferentes países, llamándose LA-FINDRISC ^(26,28,29). La primera vez se utilizó en una población colombiana, sobre la base de que la circunferencia cintura es mayor en esta población y que la obesidad abdominal es considerada factor de riesgo de diabetes, el valor de esta variable fue la única que se modificó en el FINDRISC, definiéndose como punto de corte ≥ 90 en la mujer y ≥ 94 en el hombre ^(13,26). Los resultados de las validaciones de los cuestionarios FINDRISC y LA-FINDRISC mostraron que existen diferentes valores de corte del puntaje con el que se puede predecir el riesgo de disglucemia, en dependencia del contexto de los países estudiados. El punto de corte para identificar personas con disglucemias en Europa oscilo entre 9 y 15 puntos ^(11,14-18,20,32), mientras que en Latinoamérica fluctuó entre 9 y 14 puntos ^(12,24-26,29-31).

En la bibliografía revisada se encontró que en Cuba se ha aplicado la escala FINDRISC en muestras pequeñas de la población de Cienfuegos y de Pinar del Río pero sin definir el valor de corte óptimo para identificar personas con disglucemias ^(33,34). En estas dos publicaciones anteriormente

mencionadas se analiza únicamente la distribución de los diferentes puntajes de riesgo de diabetes en cada población.

En esta investigación se ha empleado una versión modificada de la escala FINDRISC para Cuba (CUBDRISC: por las siglas de CUBan Diabetes RiSk SCore) en la que se ha reemplazado los valores de la circunferencia de la cintura de obesidad abdominal para Europa por el punto de corte para cubanos⁽³⁵⁾. Como no hay estudios previos en Cuba que hayan evaluado la utilidad de las escalas LA-FINDRISC y CUBDRISC como herramientas de cribado de los trastornos de la regulación de la glucosa, se decidió realizar la presente investigación, cuyo objetivo fue evaluar el FINDRISC modificado para Cuba (CUBDRISC) como herramienta para la detección de personas con disglucemia (diabetes no diagnosticada y prediabetes) en una población cubana y comparar el rendimiento de esta puntuación con las escalas FINDRISC y LA-FINDRISC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y diseño de estudio

El presente es un estudio epidemiológico, de corte transversal, analítico y de fuente secundaria (base de datos) en personas con al menos un factor de riesgo de diabetes^(2,7), a partir de la base de datos de un estudio de pesquisa de disglucemia en población general realizada en el municipio Jaruco en 2008-2012⁽³⁶⁾. Jaruco es un municipio de la provincia de Mayabeque en Cuba, situado a unos 30 km al este de La Habana. Tiene una extensión territorial de 275,7 km². Además del pueblo de Jaruco (aproximadamente 9,000 habitantes), el municipio incluye los poblados urbanos de San Antonio de Río Blanco, Caraballo y Bainoa.

Se entrevistaron 9056 personas adultas con edades ≥ 20 años (media: 53,0 y DE: 16,5) que provienen de 23 consultorios del pueblo de Jaruco, se descartó a 905 individuos por ausencia de factores de riesgo de diabetes, se identificaron 8151 adultos con al menos un factor de riesgo de diabetes^(2,7), de estos 505 presentaban diabetes conocida, los cuales fueron excluidos. No se examinó a 3909 de los individuos por razones logísticas imprevistas y finalmente se analizaron a 3737 personas sin diagnóstico previo de prediabetes o diabetes tipo 2.

Se incluyeron las personas con al menos uno de los siguientes factores de riesgo de diabetes⁽²⁾: Edad ≥ 45 años, adultos con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25$ kg/m²), antecedente familiar de diabetes en primero y segundo grado, circunferencia de la cintura ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres, antecedente obstétrico de diabetes gestacional o hijos con peso > 4 kg al nacimiento, enfermedad isquémica coronaria o vascular de origen aterosclerótico, hipertensión arterial, triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/l), colesterol HDL < 40 mg/dL (1,03 mmol/L), bajo peso al nacer o macrosomía, sedentarismo (< 150 minutos de actividad física/semana), síndrome de ovario poliquístico y Acanthosis nigricans.

Se excluyeron las personas que padecían una enfermedad aguda, incapacidad mental evidente para dar información fidedigna, embarazadas, con diabetes o en tratamiento con medicamentos que modifiquen la glucemia. Además de cualquiera de las enfermedades endocrinas que se asocian con diabetes (síndrome de Cushing, hipertiroidismo, feocromocitoma, glucagonoma, acromegalia) o sospecha de insulinoma

Definiciones

A todos los participantes se realizaron la PTGO, definido como método estándar de oro para el diagnóstico de prediabetes y de DM2^(2,7,8).

Para la clasificación se utilizaron los criterios diagnósticos de DM2 y de prediabetes, glucosa en ayunas alterada (GAA) y tolerancia a la glucosa alterada (TGA), de la guía cubana 2012, de la ALAD 2019 y de la ADA de 2024^(2,7,8), definiendo GAA con valores de glucemia en ayunas entre $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL) y < 7 mmol/L (126 mg/dL) y a las 2 horas $< 7,8$ mmol/L (140 mg/dL). TGA con valores de glucemia en ayunas $< 5,6$ mmol/L (100 mg/dL) y a las 2 horas $\geq 7,8$ (140 mg/dL) y $< 11,1$ mmol/L (200 mg/dL). Prediabetes mixta o doble con valores de glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL) y < 7 mmol/L (126 mg/dL) y a las 2 horas $\geq 7,8$ (140 mg/dL) y $< 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) y DM2 valores de glucemia en ayunas $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) y/o a las 2 horas $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL)^(2,7,8).

El término de «prediabetes» incluye la presencia de una glucemia de ayuna alterada (GAA), de una tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o de ambas condiciones a la vez (GAA + TGA)^(7,8), situaciones todas ellas que implican un riesgo elevado de desarrollar DM2 y de sufrir complicaciones cardiovasculares.

Para este estudio se consideró el término «disglucemia», a los estados metabólicos que cumplan los criterios de diabetes, de algún tipo de prediabetes o diabetes no diagnosticada previamente⁽¹¹⁾.

VARIABLES DE ESTUDIO

A los sujetos se les midió el peso, talla, circunferencia de la cintura (CC) y se calculó el índice de masa corporal (IMC). La medida de la CC se tomó con una cinta métrica con el sujeto colocado de pie, en espiración, con el abdomen relajado, tomando como referencia el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la espina iliaca anterosuperior de cada lado. En los casos de abdómenes péndulos la medición se realizó en el punto más prominente del abdomen.

Se realizó la medición de la tensión arterial (TA) a cada sujeto con esfigmomanómetro con mango de acorde al tamaño del brazo. Previamente, el sujeto estuvo sentado en reposo durante diez minutos. El procedimiento se realizó tres veces en el brazo derecho del sujeto, con un intervalo de cinco minutos. El valor final de la TA correspondió al promedio de las tres mediciones obtenidas.

A cada individuo se le realizó las pruebas de laboratorio en el momento de la primera extracción sanguínea (basal), luego de aproximadamente 8-12 horas de ayuno. A cada persona se le indicó la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), con mediciones de glucemia (plasma venoso) en ayunas y a las dos horas después de una sobrecarga oral con 75,0 g de glucosa anhidra. Se utilizaron los siguientes datos de laboratorio: valores de glucosa en ayunas y a las dos horas luego de realizada la PTGO, así como colesterol y triglicéridos.

La información se extrajo de una base de datos proveniente del estudio epidemiológico Jaruco, la cual fue creada para la pesquisa activa de DM2 en la población de esa localidad y confeccionada por uno de los coautores⁽³⁶⁾. Además, se obtuvieron las variables de edad, sexo, medidas antropométricas (peso, talla, IMC y CC) y TA o medicamentos para el tratamiento para hipertensión, así como también, los antecedentes familiares de DM (de primer y segundo grado), nivel elevado de glucemia conocido previamente reportado al momento de aplicado el cuestionario y consumo diario de vegetales y frutas. Asimismo, se recogió la actividad física realizada (150 minutos por semana).

Cuestionario original FINDRISC

El FINDRISC es una sencilla herramienta de puntuación del riesgo de diabetes desarrollada originalmente en Finlandia para predecir la incidencia de diabetes entre la población finlandesa de 35 a 64 años⁽¹⁰⁾. Se basa en ocho factores sencillos de riesgo de diabetes, como la edad (años), el IMC (kg/m²), la circunferencia de la cintura (cm), los antecedentes de hipertensión arterial, los antecedentes de aumento de la glucemia, los antecedentes familiares de diabetes, el consumo diario de frutas o verduras y la actividad física diaria⁽¹⁰⁾. La herramienta no requiere pruebas de laboratorio y tiene diferentes puntuaciones ponderadas en función del riesgo asociado, con una puntuación final que oscila entre 0 y 26⁽¹⁰⁾.

El nivel de riesgo para diabetes se evalúa en cinco categorías⁽¹⁰⁾: menor a 7 puntos (bajo riesgo, 1% desarrollará DM2); entre 7-11 puntos (ligeramente elevado, 4% desarrollará DM2); entre 12-14 puntos (moderado riesgo, 17% desarrollará DM2); entre 15-19 puntos (alto riesgo, 33% desarrollará DM2); mayor a 20 puntos (muy alto riesgo, 50% desarrollará DM2).

Con los datos de las variables anteriormente mencionadas para cada individuo se empleó el cuestionario FINDRISC. Las variables y sus puntajes se describen en la tabla 1.

FINDRISC modificados para Latinoamérica y Cuba

Los cuestionarios modificados LA-FINDRISC^(28,29) y CUBDRISC también se usaron para cada persona y constan igualmente de ocho variables: edad, IMC, CC, actividad física, consumo diario de verduras y frutas, uso de fármacos antihipertensivos, antecedentes personales de hiperglucemia y antecedentes familiares de diabetes. Sin embargo, los puntos

de corte de la CC se ajustaron para América Latina (CC \geq 94 cm para los hombres y \geq 90 cm para las mujeres)^(13,29) y para Cuba (CC \geq 90 cm para los hombres y \geq 80 cm para las mujeres)⁽³⁵⁾, añadiendo 4 puntos para los sujetos con obesidad abdominal y ningún punto para aquellas personas con valores inferiores de los puntos de corte de la CC^(28,29), la puntuación total oscila entre 0 y 26 puntos. Ver escalas modificadas de riesgo de desarrollar una DM2 en 10 años (Tabla 1).

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, las variables cualitativas incluidas en los cuestionarios empleados [edad, IMC e circunferencia de la cintura categorizadas, práctica o no de actividad física, consumo diario o no de vegetales y frutas, tratamiento o no para la HTA, antecedentes o no de hiperglucemia e historia o no de familiares de diabetes o diabetes gestacional], con la presencia (o no) de disglucemias en general, prediabetes y diabetes en particular] se expresaron en frecuencia absoluta y sus respectivos porcentajes (%). Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para comparación de proporciones.

La capacidad predictiva y el desempeño de las escalas FINDRISC, LA-FINDRISC y CUBDRISC en la detección de disglucemia (DM2 no conocida y prediabetes), se determinó mediante el cálculo de la sensibilidad, la especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y el área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC-ROC). Se consideró que la variable tendrá un buen poder discriminatorio cuando el área bajo la curva ROC sea diferente de 0,5 ($p < 0,05$ e intervalo de confianza que no contenga al 0,5). Una prueba diagnóstica perfecta tiene un AUC de 1,0. La precisión de una prueba depende del AUC-ROC (AUC 0,9-1,0 excelente; 0,8-0,9 muy bueno; 0,7-0,8 bueno; 0,6-0,7 suficiente; 0,5-0,6 malo; $< 0,5$ prueba no útil)⁽³⁷⁾.

Se calcularon los puntos de corte para cada cuestionario desde la puntuación 11 hasta la 16. Se calculó también las razones de verosimilitud (likelihood ratio) para determinar la utilidad clínica de la prueba diagnóstica para los distintos puntos de cortes de las escalas utilizadas (FINDRISC, LA-FINDRISC y CUBDRISC). Se calculó los respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se analizó la capacidad predictiva de cada cuestionario al comparar personas no disglucémicas contra disglucémicos (prediabetes y diabetes detectada) y por sexo, así como entre prediabetes versus personas con tolerancia a glucosa normal y diabetes contra personas con tolerancia a glucosa normal.

Se utilizó la razón de verosimilitud (LR) para identificar la puntuación con la mejor capacidad discriminatoria basada en estimaciones de AUC-ROC, especificidad y sensibilidad⁽³⁸⁾. Una razón de verosimilitud positivo (LR+) > 2 y una razón de verosimilitud negativo $< 0,5$ se consideró de útil.

El grado de concordancia diagnóstica de los valores de cortes obtenidos entre las escalas modificadas (LA-FINDRISC y CUBDRISC) con la escala original FINDRISC (pa-

Tabla 1. Variables de los cuestionarios FINDRISC⁽¹⁰⁾ y de los modificados para Latinoamérica (LA-FINDRISC)⁽³⁰⁾ y para Cuba (CUBDRISC)⁽³⁶⁾ con sus respectivos puntajes.

			Puntos
1) Edad			
Menos de 45 años			0 punto
45 a 54 años			2 puntos
55 a 64 años			3 puntos
Más de 64 años			4 puntos
2) Índice de masa corporal			
Menos de 25 Kg/m ²			0 punto
25 - 30 Kg/m ²			1 punto
Mayor de 30 Kg/m ²			3 puntos
3) Circunferencia de la cintura			
FINDRISC ⁽¹⁰⁾	LA-FINDRISC ⁽³⁰⁾	CUBDRISC ⁽³⁶⁾	
H: menor 94 cm	H: menor 94 cm	H: menor 90 cm	0 punto
M: menor 80 cm	M: menor 90 cm	M: menor 80 cm	
H: 94-102 cm	-	-	3 puntos
M: 80-88 cm	-	-	
H: más de 102 cm	H: ≥94 cm	H: ≥90 cm	4 puntos
M: más de 88 cm	M: ≥90 cm	M: ≥80 cm	
4) ¿Usualmente realiza actividad física durante 30 minutos por día?			
Sí			0 punto
No			2 puntos
5) ¿Con que frecuencia usted consume vegetales o Frutas?			
A diario			0 punto
No a diario			1 punto
6) ¿Alguna vez ha tomado medicamentos antihipertensivos de forma regular?			
No			0 punto
Sí			2 puntos
7) ¿Alguna vez ha presentado cifras elevadas de glucemia (durante un chequeo, embarazo o algún día que estuvo enfermo)?			
No			0 punto
Sí			5 puntos
8) Algún miembro de su familia ha sido diagnosticado con diabetes tipo 1 o tipo 2			
No			0 punto
Sí (abuelos, tíos, primos, sobrinos, mujer con DG)			3 puntos
Sí (padres, hermanos, hijos)			5 puntos

El riesgo de desarrollar una diabetes mellitus en 10 años es:

Puntuación total:	Riesgo de desarrollar diabetes:	Interpretación nivel de riesgo:
Menos de 7 puntos	1%	Bajo
De 7-11 puntos	4%	Ligeramente elevado
De 12-14 puntos	17%	Moderado
De 15-20 puntos	33%	Alto
Más 20 puntos	50%	Muy alto

H: hombres, M: mujeres, DG: diabetes gestacional

trón de oro) se calculó por el coeficiente kappa de Cohen. La interpretación del coeficiente kappa se realizó con base en los seis niveles de fuerza de concordancia propuestos por Landis y Koch⁽³⁹⁾: ≤ 0.00 (pobre); 0.01-0.20 (leve); 0.21-0.40 (aceptable), 0.41-0.60 (moderada); 0.61-0.80 (considerable)

y 0.81-1.00 (casi perfecta). Se admitió como valores de significación estadística los valores de p menores que 0,05.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows® versión 19.0 y Epidat versión 3.1. Se adoptó un nivel de significancia $\alpha = 0.05$.

Aspectos éticos

Para esta investigación se usó la base de datos del estudio Jaruco, pero se conservó la confidencialidad de las personas que se estudiaron y para el análisis de los datos se contó con la aprobación del comité de ética de investigación (CEI) del Instituto de Endocrinología (INEN) (Código: I070LH2304, 7 de octubre de 2021). El estudio cuenta con la autorización del investigador principal del estudio original. Los investigadores participantes asumen el compromiso de honestidad en los análisis y el reporte de los resultados.

RESULTADOS

Características demográficas, antropométricas, clínicas y bioquímicas de los participantes

Se estudiaron 3737 personas (material suplementario) con algún factor de riesgo de diabetes mellitus de ellos predominaron los mayores de 45 años (65,3%) sobre los menores de 45 años (34,7%). Sin embargo, al distribuir por diferentes grupos etarios encontramos diferencias entre hombres y mujeres ($p=0,003$; Ta-

bla 2). Predominó el sexo femenino sobre el masculino (Tabla 3). Existió un predominio de personas de piel blanca seguida de los que presentan piel mestiza y negra, respectivamente. Según el IMC, el 35,9% estaba en sobrepeso y el 17,6% mostró obesidad; respectivamente, además presentaron circunferencia abdominal alterada el 67,6% de los individuos y el 47,5% de los sujetos tenían HTA o tratamiento. Las mujeres presentaron mayor proporción de obesidad, obesidad abdominal e HTA que los hombres (Tabla 2).

En relación con el nivel de educación, el 8,8% de los adultos tenía nivel universitario (329/3737), el 17,8% (667/3737) preuniversitario, el 12,9% (483/3737) técnico medio y el 38,5% con secundaria (1438/3737).

Se identificaron con prediabetes (GAA, TGA o GAA/TGA) el 28,1% y el 6,4% de las personas con DM2 detectada. Se observó que los hombres mostraron mayor frecuencia de GAA que las mujeres ($p=0,0005$) (Tabla 2). En el patrón lipídico se encontró, que el 28,1% de los individuos tenían hipertriglicéridemia y un 26,2% poseía hipercolesterolemia. Las mayores frecuencias de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fueron en las mujeres y hombres, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Características demográficas, antropométricas, clínicas y bioquímicas en las personas con al menos un factor de riesgo de diabetes mellitus tipo 2.

Características antropométricas clínicas y bioquímicas	Total n (%) n=3737	Mujeres n (%) n=2194	Hombres n (%) n=1543
Edad			
20 - 39 años	866 (23,2)	542 (24,7)	324 (21,0)
40 - 59 años	1545 (41,3)	923 (42,1)	622 (40,3)
60 - 79 años	1086 (29,1)	595 (27,1)	491 (31,8) ^a
≥ 80 años	240 (6,4)	134 (6,1)	106 (6,9)
Color de piel			
Blanca	2970 (79,5)	1375 (79,1)	1235 (80,0)
Negra	363 (9,7)	219 (10,0)	144 (9,3)
Mestiza	404 (10,8)	240 (10,9)	164 (10,6)
Índice de masa corporal			
Normopeso o bajo peso	1737 (46,5)	948 (43,2)	789 (51,1)
Sobrepeso	1341 (35,9)	792 (36,1)	549 (35,6)
Obesidad	659 (17,6)	454 (20,7) ^b	205 (13,3)
Circunferencia de cintura (H ≥ 90 cm y M ≥ 80 cm)	2528 (67,6)	1660 (75,7) ^b	868 (56,3)
Hipertensión arterial (≥130/85 mmHg o tratamiento)	1774 (47,5)	1037 (52,7) ^b	737 (47,8)
Disglucemia			
Diabetes detectada	238 (6,4)	135 (6,2)	103 (6,7)
GAA	798 (21,4)	425 (19,4)	373 (24,2) ^c
TGA	132 (3,5)	81 (3,7)	51 (3,3)
GAA + TGA	121 (3,2)	65 (3,0)	56 (3,6)
No disglucemia	2448 (65,5)	1488 (67,8)	960 (62,2)
Colesterol ≥ 5,2 mmol/L (200 mg/dL)	978 ^e (26,2)	635 ^e (28,9) ^b	343 ^h (22,2)
Triglicéridos ≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dL)	1050 ^f (28,1)	565 ^g (25,8)	485 ⁱ (31,4) ^d

^a $p=0,003$ entre grupos etareos por sexos, ^b $p<0,0001$ vs masculino ^c $p=0,0005$ vs femenino ^d $p=0,0002$ vs femenino

^e $n=3732$, ^f $n=3734$, ^g $n=2193$, ^h $n=1539$, ⁱ $n=1541$. Se usa la prueba de Chi cuadrado para todas las variables.

GAA: glucosa en ayunas alterada, TGA: tolerancia a la glucosa alterada, GAA + TGA: ambas condiciones a la vez, H: hombres, M: mujeres.

Tabla 3. Frecuencias de las variables del cuestionario original (FINDRISC) en las personas con al menos un factor de riesgo de diabetes mellitus tipo 2.

Variable	n (%)
Edad (años)	
20-44	1295 (34,7)
45-54	744 (19,9)
55-64	722 (19,3)
≥65	976 (26,1)
Sexo	
Femenino	2194 (58,7)
Masculino	1543 (41,3)
Índice de masa corporal	
Bajo peso o normo peso	1737 (46,5)
Sobrepeso	1341 (35,9)
Obesos	659 (17,6)
Circunferencia de cintura (cm)	
Sin obesidad abdominal (H <94 y M <80)	1421 (38,0)
Obesidad abdominal leve (H 94-102 y M 80-88)	1116 (29,9)
Obesidad abdominal severa (H >102 y M >88)	1200 (32,1)
Actividad física ^a	
Sí	1990 (53,3)
No	1747 (46,7)
Consume vegetales y frutas ^b	
Sí	649 (17,4)
No	3088 (82,6)
Ha tenido HTA o tratamiento	
Sí	1774 (47,5)
No	1963 (52,5)
Antecedentes de glucemia alta	
Sí	1326 (35,5)
No	2411 (64,5)
Antecedentes de familiares de primer grado con diabetes o de diabetes gestacional	
Sí	1116 (29,9)
No	2621 (70,1)

H: hombres, M: mujeres

^a Realiza actividad física al menos 30 minutos al día, ^b consume a diario vegetales y/o frutas

Frecuencias de las variables del cuestionario original (FINDRISC)

En la muestra de estudio, el 34,7% de las personas tenía menos de 45 años y en el resto de los grupos de edades la frecuencia disminuyó discretamente (Tabla 3). Según la circunferencia de cintura, se encontró un 38,0% de los sujetos sin obesidad abdominal; un 29,9% con obesidad abdominal leve y el 32,1% con obesidad abdominal severa (Tabla 3).

Se constató que el 53,3% de las personas realizaban actividad física y el 17,4% consumía vegetales y frutas diariamente. El 47,5% de los evaluados eran hipertensos o tomaron antihipertensivos. Además, el 29,9% tenía antecedente familiar de primer grado con diabetes o diabetes gestacional. Finalmente, el 35,5% presentó alguna vez cifras elevadas de glucemia (Tabla 3).

Concordancia diagnóstica de los diversos puntos de cortes según los cuestionarios estudiados

Las escalas modificadas LA-FINDRISC y CUBDRISC mostraron un grado de acuerdo casi perfecto con la escala original FINDRISC para los distintos valores de corte del 11 al 16 (0,882-0,890 y 0,910-0,922, respectivamente) (Tabla 4).

Puntos de corte para identificar personas con disglucemias según los cuestionarios analizados

La capacidad de los cuestionarios FINDRISC y CUBDRISC para identificar personas con disglucemias, el punto de corte óptimo fue de ≥ 13 . En cambio, para la escala LA-FINDRISC el punto de corte óptimo fue de ≥ 11 para detectar personas con disglucemias (Tabla 5).

Al analizar la frecuencia de disglucemias en los sujetos de acuerdo con la presencia o no del punto de corte óptimo ≥ 13 para las escalas FINDRISC y CUBDRISC, notamos

Tabla 4. Concordancia diagnóstica de los diversos puntos de cortes de la escala original FINDRISC con las escalas modificadas (LA-FINDRISC y CUBDRISC).

	Escalas modificadas	Kappa	Error estándar	Significancia	Grado de concordancia
FINDRISC	LA-FINDRISC	0,882	0,008	<0,0001	Casi perfecta
≥ 11 p	CUBDRISC	0,910	0,007	<0,0001	Casi perfecta
FINDRISC	LA-FINDRISC	0,893	0,007	<0,0001	Casi perfecta
≥ 12 p	CUBDRISC	0,915	0,007	<0,0001	Casi perfecta
FINDRISC	LA-FINDRISC	0,904	0,007	<0,0001	Casi perfecta
≥ 13 p	CUBDRISC	0,921	0,006	<0,0001	Casi perfecta
FINDRISC	LA-FINDRISC	0,907	0,007	<0,0001	Casi perfecta
≥ 14 p	CUBDRISC	0,933	0,006	<0,0001	Casi perfecta
FINDRISC	LA-FINDRISC	0,888	0,009	<0,0001	Casi perfecta
≥ 15 p	CUBDRISC	0,924	0,007	<0,0001	Casi perfecta
FINDRISC	LA-FINDRISC	0,890	0,009	<0,0001	Casi perfecta
≥ 16 p	CUBDRISC	0,922	0,007	<0,0001	Casi perfecta

Concordancia diagnóstica: Coeficiente kappa $\leq 0,00$ (pobre); 0,01-0,20 (leve); 0,21-0,40 (aceptable); 0,41-0,60 (moderada); 0,61-0,80 (considerable) y 0,81-1,00 (casi perfecta).

que las personas con esta puntuación mostraron una mayor proporción de disglucemia (prediabetes o DM2) (63,6% y 61,6%, respectivamente) que aquellas con el puntaje menor de 13 (15,7 % y 13,9%, respectivamente) ($p < 0,0001$). Sin embargo, en las personas, de acuerdo con la presencia o no del punto de corte ≥ 11 para la escala LA-FINDRISC, se observó que con esa puntuación tenían una mayor proporción de disglucemia (58,0%) que aquellas con el puntaje menor de 11 (12,0%) ($p < 0,0001$) (datos no mostrados).

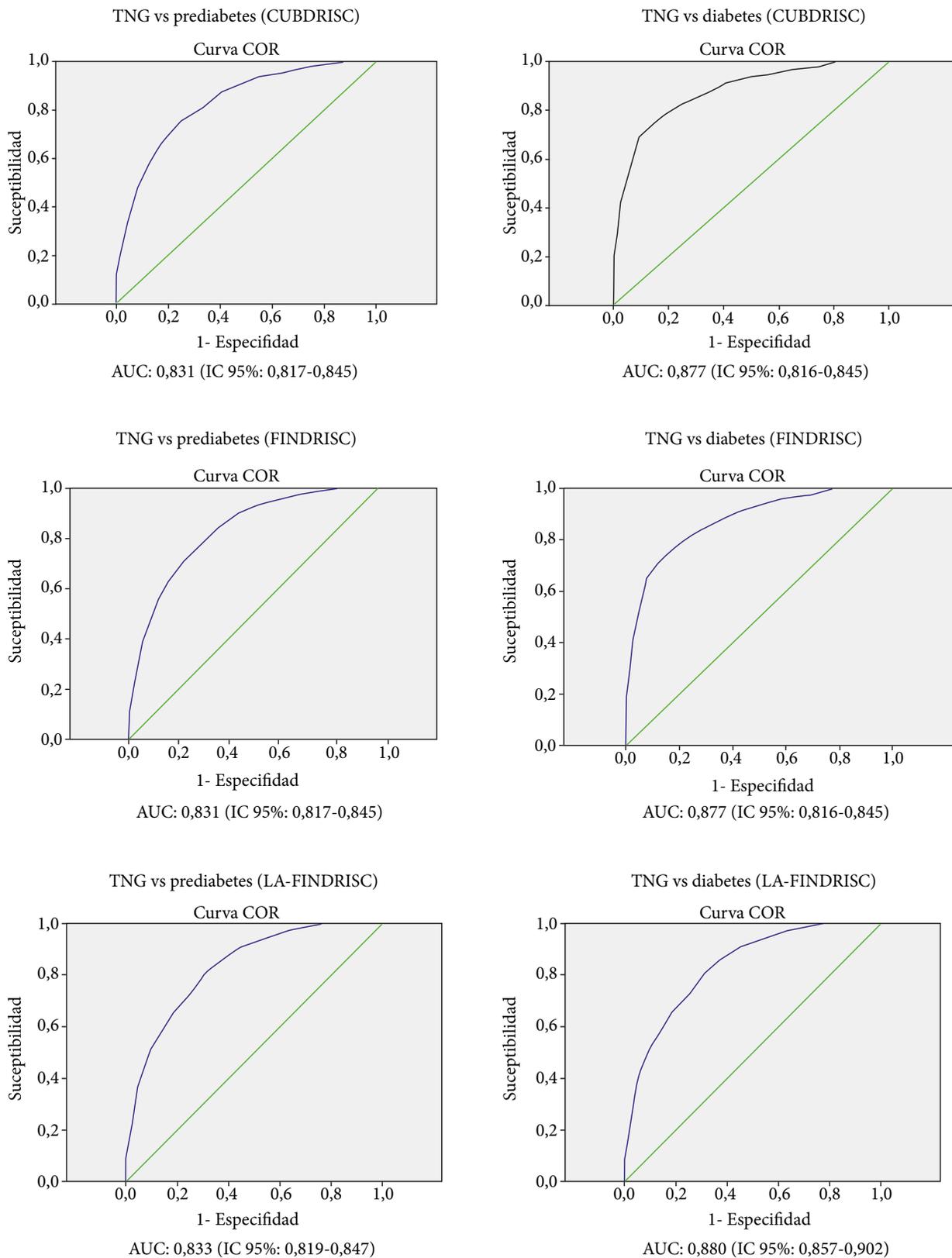
Área bajo la curva y puntos de corte óptimos para la detección de prediabetes o diabetes desconocida

La figura 1 muestra las curvas AUC-ROC separadas para la detección de diabetes no diagnosticada previamente y la prediabetes en la muestra analizada. El AUC para la prediabetes fue de 0,831 (IC95%: 0,817-0,845) para los cuestionarios FINDRISC y CUBDRISC, mientras que para la detección de diabetes fue de 0,877 (IC95%: 0,817-0,845) para FINDRISC

Tabla 5. Comparación de personas no diglucémicos contra disglucémicos (prediabetes y diabetes detectada) según varios puntos de corte de los cuestionarios analizados.

Escala	Puntos de corte	S IC95%	E IC95%	VPP IC95%	VPN IC95%	LR+ IC95%	LR- IC95%	AUC IC95%	Valor de p
FINDRISC		55,7 53,5-57,9	89,0 87,6-90,5	85,0 83,0-87,0	64,4 62,5-66,3	5,1 4,4-5,8	0,50 0,47-0,52	0,745 0,733-0,760	
LA-FINDRISC	≥ 11	58,0 55,7-60,3	88,0 86,5-89,5	82,2 80,1-84,4	68,7 66,8-70,5	4,8 4,3-5,5	0,48 0,45-0,50	0,755 0,741-0,768	<0,0001
CUBDRISC		53,4 51,2-55,5	90,6 89,2-92,1	88,4 86,6-90,2	59,4 57,4-61,3	5,7 4,9-6,7	0,41 0,49-0,54	0,739 0,726-0,752	
FINDRISC		59,1 56,7-61,4	86,4 84,9-87,9	78,7 76,5-81,0	71,2 69,4-73,0	4,4 3,9-4,9	0,47 0,45-0,50	0,750 0,736-0,764	
LA-FINDRISC	≥ 12	60,7 58,3-63,2	84,9 83,4-86,4	74,8 72,4-77,2	74,6 72,8-76,3	4,0 3,6-4,5	0,46 0,43-0,49	0,747 0,732-0,761	<0,0001
CUBDRISC		56,3 54,1-58,6	87,6 86,1-89,1	82,1 80,0-84,2	66,5 64,6-68,4	4,5 4,0-5,2	0,50 0,47-0,53	0,743 0,729-0,757	
FINDRISC		63,6 61,1-66,1	84,3 82,8-85,8	72,3 69,8-74,8	78,2 76,5-79,8	4,0 3,7-4,5	0,43 0,40-0,46	0,753 0,738-0,767	
LA-FINDRISC	≥ 13	65,3 62,7-67,9	83,0 81,5-84,5	68,5 66,0-71,1	80,8 79,3-82,4	3,8 3,5-4,2	0,42 0,39-0,45	0,747 0,732-0,762	<0,0001
CUBDRISC		61,6 59,2-64,0	86,0 84,5-87,5	77,0 74,6-79,3	74,8 73,0-76,5	4,4 3,9-4,9	0,45 0,42-0,48	0,759 0,744-0,773	
FINDRISC		68,1 65,4-70,7	82,1 80,6-83,6	65,3 62,7-68,0	83,9 82,4-85,3	3,8 3,5-4,2	0,39 0,36-0,42	0,745 0,731-0,761	
LA-FINDRISC	≥ 14	69,2 66,5-72,0	80,6 79,1-82,2	60,9 58,2-63,6	85,7 84,3-87,2	3,6 3,3-3,9	0,38 0,35-0,42	0,733 0,718-0,748	<0,0001
CUBDRISC		66,4 63,8-68,9	83,5 82,0-85,0	69,5 67,0-72,1	81,5 80,0-83,0	4,0 3,7-4,5	0,40 0,37-0,43	0,755 0,740-0,770	
FINDRISC		72,2 69,5-75,0	80,0 78,5-81,5	58,1 55,4-60,8	88,2 86,9-89,5	3,6 3,3-3,9	0,35 0,31-0,38	0,732 0,717-0,747	
LA-FINDRISC	≥ 15	74,4 71,6-77,3	79,0 77,4-80,5	54,4 51,6-57,1	90,2 89,0-91,4	3,5 3,3-3,8	0,32 0,29-0,36	0,723 0,708-0,738	<0,0001
CUBDRISC		70,5 67,8-73,2	81,6 80,1-83,1	63,2 60,5-65,8	86,1 84,7-87,5	3,8 3,5-4,2	0,36 0,33-0,40	0,746 0,731-0,761	
FINDRISC		76,7 73,8-79,7	77,6 76,1-79,2	49,7 46,9-52,4	92,1 91,0-93,2	3,4 3,2-3,7	0,30 0,26-0,34	0,829 0,812-0,845	
LA-FINDRISC	≥ 16	79,2 76,3-82,2	76,9 75,3-78,4	46,5 43,7-49,2	93,4 92,6-94,6	3,4 3,2-3,7	0,27 0,23-0,31	0,700 0,686-0,715	<0,0001
CUBDRISC		75,2 72,4-78,0	79,2 77,7-80,7	54,9 52,1-57,6	90,5 89,3-91,7	3,6 3,4-3,9	0,31 0,28-0,35	0,727 0,712-0,741	

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo. IC95%: intervalo de confianza al 95%, LR+: razón de verosimilitud positiva, LR-: razón de verosimilitud negativa, AUC: área bajo la curva.



TNG: tolerancia normal a la glucosa

N=3,499 TNG + prediabetes

N=2686 TNG + diabetes

Figura 1. Área bajo la curva (AUC) para la detección de prediabetes o diabetes desconocida en comparación con las personas sin disglucemias al aplicar las distintas escalas.

y 0,877 (IC95%: 0,816-0,845) para la CUBDRISC. En cambio, para la escala LA-FINDRISC la identificación de prediabetes el AUC fue de 0,833 (IC95%: 0,819-0,847) y para diabetes fue de 0,880 (IC95%: 0,857-0,902).

El punto de corte óptimo para las escalas FINDRISC y CUBDRISC para identificar prediabetes fue de ≥ 12 puntos y para diabetes fue de ≥ 13 y ≥ 14 puntos, respectivamente. En contraste para la escala LA-FINDRISC para prediabetes el mejor punto de corte fue de ≥ 11 puntos y para diabetes fue de ≥ 12 puntos (datos no mostrados).

Puntos de corte óptimos para identificar personas con disglucemias de acuerdo con el sexo

El punto de corte óptimo para identificar personas con disglucemias en las escalas FINDRISC y CUBDRISC para hombres fue de ≥ 11 puntos (sensibilidad= 67,5% y 62,3%, especificidad= 86,3% y 89,0%, índice de verosimilitud positivo de 4,9 y 5,7, AUC de 0,783 y 0,772, respectivamente) y ≥ 13 puntos para mujeres (sensibilidad=57,9%, especificidad=88,4%, índice de verosimilitud positivo de 5,0 y AUC de 0,761) pronosticó disglucemia en las submuestras estudiadas empleando la escala FINDRISC. Por el contrario, la escala CUBDRISC con un punto de corte de ≥ 14 puntos identificó a las mujeres con disglucemia (sensibilidad= 61,6%, especificidad= 86,7%, índice de verosimilitud positivo de 4,6 y AUC 0,763). Al analizar los puntos de corte óptimos para hombres y mujeres para la LA-FINDRISC fue de 11 para ambos sexos (sensibilidad= 65,2% y 53,3%, especificidad= 86,7% y 89,0, índice de verosimilitud positivo de 4,9 y 4,8, AUC 0,775 y 0,742, respectivamente) (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

Las cifras elevadas en las prevalencias e incidencias de la DM2 han generado la necesidad de desarrollar herramientas de cribado para diagnosticar y predecir el riesgo de la enfermedad a nivel mundial^(3,5). De todos los cuestionarios estudiados, el FINDRISC es posiblemente el más aceptado, y ha sido usado en los estudios de intervención poblacional principalmente en Europa^(10-12,15-23,33), Latinoamérica^(24,25,27-30,32) y el modificado para Latinoamérica (LA-FINDRISC)⁽²⁶⁻³⁰⁾.

La intervención hacia la DM2, por su elevada prevalencia y sus complicaciones tanto a corto como a largo plazo, puede lograrse mediante la prevención y predicción precoz de la disglucemia^(11,13,15,16,33,40-43). Al igual que otros estudios de cribado poblacional, hemos escogido al cuestionario FINDRISC^(10-12,20-23,25,28-30) y LA-FINDRISC⁽²⁶⁻³⁰⁾ por la facilidad de obtener parámetros demográficos, antropométricos, clínicos y de antecedentes familiares para identificar a personas con disglucemias^(11,12,14-16,19,21,26,29-31,33).

Este es el primer estudio adaptado a la población cubana en el que se calcula la puntuación del riesgo de diabetes y prediabetes para las escalas FINDRISC, LA-FINDRISC y la

modificada para Cuba (CUBDRISC). Validar la escala CUBDRISC para la población cubana es una tarea importante debido a que las puntuaciones óptimas para cada uno de los elementos evaluados resultan variables para cada población⁽¹³⁾.

En un análisis multivariado que incluía todos los parámetros de la cohorte original de FINDRISC, una edad > 45 años aumento el riesgo de DM2⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio la mayoría de los sujetos tenían una edad de ≥ 45 años (n=2442), por lo que el riesgo asociado a la edad fue mayor.

Naranjo *et al.*⁽³⁵⁾ en su estudio incorporaron una alta proporción de individuos con sobrepeso y obesidad (80,6%). Al comparar la proporción antes mencionada con los individuos con exceso de peso analizados en esta investigación (54,5%), los mismos son superiores. En este estudio las mujeres mostraron mayor frecuencia de obesidad en comparación con los hombres (20,7% vs 13,3%, respectivamente). No obstante, la frecuencia de obesidad abdominal según las categorías del FINDRISC entre nuestra investigación y la de Naranjo *et al.* fueron similares al analizar ambos sexos⁽³⁵⁾. Sin embargo, las mujeres presentaron mayor proporción de obesidad abdominal (≥ 80 cm)⁽³⁶⁾ con relación a los hombres (≥ 90 cm)⁽³⁶⁾ (75,7% y 56,3%, respectivamente).

La alta proporción de mujeres con HTA en este estudio debe ser el resultado del incremento de la frecuencia de obesidad en las mujeres en comparación con los hombres. Datos disímiles a los encontrados en la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo donde no existió diferencias de la prevalencia de hipertensos por sexo⁽⁶⁾.

El cuestionario FINDRISC incluye el consumo diario de frutas y vegetales, aunque esta variable contribuyó muy poco en el poder predictivo de la diabetes en el estudio FINDRISC⁽¹⁰⁾. El hecho de que la mayor parte de los individuos no consumieran frutas y verduras a diario, subraya la importancia de abordar este factor en los programas de prevención de DM2. En un estudio anterior realizado en la atención primaria de Pinar del Río, se encontró también un bajo consumo diario de frutas y verduras.³⁵ En cambio en varios estudios^(10,11,25), en los que se aplicó esta variable, el consumo diario de frutas y verduras fue superior al de este estudio y al de Naranjo *et al.*⁽³⁵⁾ Sin embargo fue similar a un estudio venezolano⁽³⁰⁾.

En esta investigación, obtuvimos 6,4% de individuos con DM2 detectada, así como un 28,1% de personas con prediabetes, utilizando la PTGO como prueba diagnóstica. En total, 1289 (34,5%) pacientes presentaron alguna de las dos condiciones antes mencionadas. La frecuencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa en esta investigación fue un poco más alta a la encontrada en la atención primaria en un estudio multicéntrico en Europa (30,7%; 3512/11444)⁽¹¹⁾. Lo antes mencionado es razonable pues esta investigación se ejecutó en personas con al menos un factor de riesgo de diabetes^(2,7,8).

Con relación a la frecuencia de prediabetes (TGA y GAA/TGA) y DM2 detectada, no obtuvimos diferencias en relación al sexo, excepto en la GAA, donde la misma prevaleció en el

sexo masculino con respecto al femenino (24,2% vs 19,4%; respectivamente), esto es incongruente con la mayoría de los estudios realizados en Europa con mayor prevalencia de DM2, en los cuales predominó el sexo masculino^(10,11). Por otra parte, la similar frecuencia de DM2 detectada en ambos sexos, no coincide con lo reportado en Cuba, donde la mayor prevalencia de DM2 ha sido en el sexo femenino⁽⁴⁾.

La proporción de DM2 detectada (n=238) y prediabetes (1051) en esta investigación sugiere un aumento sustancial de prevalencia de DM2 en los próximos 10 años, si no se toman medidas preventivas eficaces. Observamos en esta investigación que el presentar un riesgo individual de moderado (12-14 puntos), alto (15-20 puntos) a muy alto (más de 20 puntos), se eleva la frecuencia de personas con disglucemia. Hay varios estudios que han hallado resultados similares^(12,17,44).

En el análisis de los datos tomando en cuenta los distintos tipos de prediabetes y la DM2, observamos que las personas con prediabetes y DM2 tuvieron una puntuación ≥ 12 con las siguientes proporciones para las distintas escalas de riesgo de diabetes (FINDRISC, LA-FINDRISC y CUBDRISC): FINDRISC [GAA 74,9%; TGA 78,0%, prediabetes doble (GAA/TGA) 94,2% y DM2 del 84,0%], LA-FINDRISC [GAA 70,6%; TGA 68,9%, prediabetes doble (GAA/TGA) 93,4% y DM2 del 82,8%] y en la CUBDRISC [GAA 78,6%; TGA, 82,6%, prediabetes doble (GAA/TGA) 95,9% y DM2 del 86,6%]. Los datos antes mencionados de las distintas escalas nos indican que estos cuestionarios detectan una gran cantidad de personas con disglucemia. Diversos estudios que emplearon las escalas FINDRISC y LA-FINDRISC han coincidido con nuestros resultados^(12,13,25,29,31,33). Consecuentemente, la escala CUBDRISC detectó mayor frecuencia de personas con GAA y TGA que la escala LA-FINDRISC ($p=0,0003$ y $0,0146$, respectivamente), lo cual es razonable, pues los valores de corte de la circunferencia de la cintura utilizados para la escala CUBDRISC⁽³⁶⁾ son más bajos que los empleados en las escalas FINDRISC⁽¹⁰⁾ y LA-FINDRISC^(29,30,45).

Pocos estudios comparan simultáneamente más de dos escalas de riesgo de diabetes (FINDRISC, LA-FINDRISC y CUBDRISC). En otras poblaciones de Latinoamérica y de Europa se han encontrado resultados similares entre las distintas escalas de riesgo, hallándose concordancia entre ellas^(28,29,46). Tales estudios han considerado válida la escala LA-FINDRISC^(28,29). Esta investigación reveló un grado de concordancia casi perfecto según el coeficiente kappa entre las escalas LA-FINDRISC y CUBDRISC con la escala original FINDRISC para todos los puntos de cortes estudiados.

Los autores sugieren que la implementación del CUBDRISC y FINDRISC en población cubana sería una alternativa útil para detectar personas con disglucemia (prediabetes y diabetes) especialmente, en entornos con recursos limitados, como son aquellos en donde la glucemia en ayunas u otro marcador, no están disponibles⁽²⁸⁾. Resultados semejantes se obtuvieron con la prueba de FINDRISC y

LA-FINDRISC que tuvieron un desempeño adecuado como herramienta para la detección de disglucemia en estudios transversales^(11,21).

El FINDRISC se desarrolló originalmente en una cohorte prospectiva para identificar a las personas con alto riesgo de desarrollar DM2⁽¹⁰⁾, y los estudios transversales que han analizado el rendimiento de esta puntuación como herramienta de cribado para la detección de DM2 no diagnosticada y prediabetes muestran que los puntos de corte óptimos varían ampliamente, desde 9 hasta 15^(11,16,18,21,30,45,47,48).

La principal diferencia entre las escalas analizadas fue los distintos puntos de cortes para la CC^(10,27,30,36). En la escala CUBDRISC los puntos de corte de la CC utilizados son más bajos⁽³⁶⁾ que aportan 4 puntos y la FINDRISC le da valor de cero a los hombres cuando la CC fue < 94 cm y una puntuación de 3 a las mujeres con mediciones de 80 a 88 cm⁽¹⁰⁾. En contraste en la escala LA-FINDRISC el punto de corte de la CC es mucho más alto para ambos sexos, por tanto, todos los valores por debajo de 94 cm para hombres y 90 cm para mujeres no aportan puntos (cero)^(27,29).

Al analizar todos los casos (ambos sexos) el punto de corte óptimo fue ≥ 13 para identificar personas con disglucemia en los cuestionarios FINDRISC y CUBDRISC que fue similar a lo hallado por otros autores^(12,21,28,45). En contraste, el punto de corte óptimo para el cuestionario LA-FINDRISC fue ≥ 11 , el cual es más bajo que lo reportado por otros investigadores (≥ 14)⁽³⁰⁾ y cercano a lo obtenido por Bernabe-Ortiz *et al.* (≥ 10)⁽²⁸⁾ y Nieto-Martínez *et al.* (≥ 9)⁽²⁹⁾. El empleo de la escala CUBDRISC podría recomendarse para evaluar el riesgo de disglucemia en población cubana, teniendo en cuenta que utiliza los puntos de cortes de la circunferencia de la cintura para población cubana⁽³⁶⁾.

Consideramos que en esta investigación las puntuaciones óptimas obtenidas para las escalas FINDRISC, LA-FINDRISC y CUBDRISC para detectar personas con disglucemia y diabetes, aumentan la especificidad de la encuesta, disminuye así el número de casos falsos positivos, incrementa el índice de verosimilitud positivo y muestra también una mejor área bajo la curva^(16,31). No obstante, para la identificación de sujetos con prediabetes obtuvimos un punto de corte óptimo ≥ 12 puntos para las escalas FINDRISC y CUBDRISC, en cambio para la LA-FINDRISC fue ≥ 11 puntos. Con relación a los puntos de cortes óptimos para la identificación de DM2 en las escalas FINDRISC, LA-FINDRISC y CUBDRISC (13, 12 y 14, respectivamente) fueron un poco más altos que para la prediabetes. Los puntos de cortes al emplear el cuestionario FINDRISC en varios estudios mostraron resultados cercanos (puntuaciones de 11, 13, 14 y 15) para la detección de personas con DM2^(16,21,25,28,45).

Para los puntos de corte óptimos, la literatura presenta varias diferencias cuando se utiliza la PTGO para el diagnóstico de disglucemias, por ejemplo; Villena *et al.*⁽⁴⁵⁾ (FINDRISC, Perú) hacen referencia al valor ≥ 13 para detectar

DM2. Gabriel *et al.* (FINDRISC, Europa)⁽¹¹⁾, mencionan un punto de corte óptimo de ≥ 14 para identificar personas con disglucemia. Muñoz-González *et al.* (Venezuela)⁽³⁰⁾ encontraron que una puntuación ≥ 14 puntos predice la diabetes mellitus o trastornos del metabolismo de la glucosa y sugirieron que los pacientes con LA-FINDRISC ≥ 14 puntos deben realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral⁽³⁰⁾. Makrilakis *et al.*⁽¹⁶⁾ en Grecia (FINDRISC) mencionan un valor ≥ 15 como el punto óptimo para predecir DM2. Gomez-Arbelaez *et al.*⁽²⁵⁾ en Colombia (FINDRISC), obtuvieron un punto de corte óptimo ≥ 14 puntos para identificar DM2. Bernabe-Ortiz *et al.*⁽²⁸⁾ en Perú (FINDRISC), mostraron como punto de corte óptimo ≥ 11 para detectar casos de DM2. En España (FINDRISC), Salinero-Fort *et al.*⁽²¹⁾ hallaron que el mejor punto de corte fue ≥ 13 , basado únicamente en los criterios de la PTGO.

En esta investigación para las distintas escalas (FINDRISC, LA-FINDRISC y CUBDRISC) se encontró valores de la AUC-ROC de 0,831, 0,833 y 0,831, respectivamente para personas con prediabetes, así como 0,877, 0,880 y 0,877, respectivamente para personas con DM2 (valores considerado de muy buena precisión), superior a los descritos por otros autores⁽¹⁰⁻¹²⁾. Lo cual es lógico, ya que el cuestionario se aplicó a personas con al menos un factor de riesgo de diabetes.

Asimismo, al analizar la población de estudio de acuerdo con el sexo, encontramos el valor de corte óptimo ≥ 11 en hombres para predecir disglucemia tanto con la escala FINDRISC y LA-FINDRISC como para la CUBDRISC. Sin embargo, para las mujeres los valores óptimos para identificar personas con disglucemia fueron de ≥ 13 para el FINDRISC y de ≥ 14 para el CUBDRISC, resultados similares se han encontrado en otros estudios que utilizaron el FINDRISC^(25,47,49). En el caso de la escala LA-FINDRISC para mujeres el valor óptimo para detectar disglucemia fue también ≥ 11 semejante al de otros estudios^(27,29,30).

No recomendamos utilizar en Cuba la escala LA-FINDRISC debido a que las mediciones de la circunferencia de la cintura son mucho más altas^(26,29) que las usadas en Cuba⁽³⁵⁾, además de reducir la puntuación al riesgo de desarrollar diabetes, así como detecta menos sujetos con GAA y TGA que la escala CUBDRISC.

Nuestros resultados sugieren que un valor de corte ≥ 11 en hombres y ≥ 12 en mujeres (punto de corte para identificar prediabetes) es esencial para indicar una PTGO en la búsqueda tanto de diabetes no diagnosticada como prediabetes^(22,48). En este estudio con la aplicación de las escalas FINDRISC y CUBDRISC se demostró que las personas con puntaje ≥ 13 tienen mayor riesgo de padecer disglucemia. Distintos trabajos de validación de la escala FINDRISC, presentaron punto de cortes similares (entre 12 a 14) al de esta investigación para la detección de disglucemia^(11,12,25).

El uso de las escalas de riesgo FINDRISC y CUBDRISC nos permite definir la población con mayor riesgo de DM

y, en consecuencia, intervenir oportunamente para eliminar o retardar su aparición. Los esfuerzos en ese sentido incluyen la sensibilización de los médicos de atención primaria, así como el desarrollo de políticas públicas de prevención y educación pública desde edades tempranas⁽²⁶⁾.

El diseño transversal del estudio constituye una limitación; por lo tanto, nuestra recomendación es realizar un seguimiento de diez años o más de la cohorte para validar nuestras predicciones de riesgo cohorte para validar nuestras predicciones de riesgo⁽³⁵⁾. Otra de las limitaciones es que los participantes provienen de una pesquisa activa, por lo tanto, los resultados pueden no ser extrapolados al resto de la población cubana. La mayoría de las personas eran mujeres, y esta situación puede explicarse en parte porque hay mayor cumplimiento en la asistencia de las citas médicas, son más propensas a participar en los programas de promoción y prevención y en completar cuestionarios.

Una tercera limitación tiene que ver con el hecho que no se les realizó la PTGO a las personas que no presentaban factores de riesgo de diabetes, por lo que no se pudo determinar sensibilidad y especificidad de los cuestionarios utilizados, ni calcular las curvas ROC en esos individuos. Sin embargo, el tamizaje de diabetes en el presente estudio no era dirigido a la comunidad general, que enfatiza la aplicación de los cuestionarios FINDRISC; LA-FINDRISC y CUBDRISC en personas con factores de riesgo de diabetes.

Se puede afirmar, por tanto, que el cuestionario FINDRISC ha sido utilizado ampliamente, y que se ha probado en la mayoría de los casos, que su uso resulta beneficioso para la detección oportuna, aportando además el beneficio del bajo costo y facilidad en su aplicación^(10-12,21,27-29,43). Por ello el cuestionario CUBDRISC puede ser considerado también una alternativa para el tamizaje para identificar personas con disglucemias en población cubana.

El empleo de las escalas de riesgo FINDRISC y CUBDRISC es un instrumento sencillo, rápido, no invasivo, fidedigno y económico que permitirá identificar individuos con riesgo de disglucemia, que pudiera incorporarse al programa de diabetes y de medicina familiar en Cuba, y serviría de referencia a otras poblaciones de la región con características étnicas similares a las nuestras. El uso de estas escalas no solo facilita la detección de personas con niveles altos de glucosa o diabetes no conocida, sino que también permite excluir a personas de la realización de una PTGO.

Se concluye que existe una concordancia casi perfecta entre las escalas. El puntaje CUBDRISC demostró ser una herramienta útil para identificar personas con disglucemia en una población cubana. Definió que las personas con puntaje ≥ 13 tienen mayor riesgo de padecer alguna disglucemia y aquellas con puntuación ≥ 12 y ≥ 14 poseen mayor riesgo de prediabetes y diabetes, respectivamente. Sin embargo, son necesarios otros estudios similares a este en otras regiones de Cuba.

Agradecimientos. Al Poder Popular del municipio de Jaruco y a su población que contribuyó intensamente en la realización de esta investigación, así como a la Dirección Municipal del Ministerio de Salud Pública.

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

Roles según CRediT. ECR: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, administración del proyecto, supervisión, visualización, redacción borrador original, redacción revisión y edición. ODD: curación de datos, captación de fondos, investigación,

administración del proyecto, recursos, supervisión, visualización, redacción revisión y edición. NOG: curación de datos, captación de fondos, investigación, administración del proyecto y recursos. MR: investigación.

Fuentes de financiamiento. El presente estudio fue autofinanciado.

Conflictos de interés. El presente estudio no presenta conflictos de interés.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Díaz Díaz O, Orlandi González N. Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. Libros de autores cubanos. Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2016 [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu/2016/11/17/manual-para-el-diagnostico-y-tratamiento-del-paciente-diabetico-a-nivel-primario-de-salud/>.
- Guías ALAD sobre el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en la evidencia. México: Edición Parmanyer; 2019. [citado el 16 de junio de 2024] Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf.
- International Diabetes Federation Atlas. 9na edition: 2019. [citado 25 de junio 2024] Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf.
- Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. 2021. Internet 2022. [Citado 09 de febrero 2023] Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>.
- Diabetes Federation Atlas. 10th edition: 2021. Pág. 1-136. Internet 2022 [Citado 10 de feb 2023] Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- Bonet Gorbéa M, Varona Pérez P, Chang La Rosa M, García Roche RG, Suárez Medina R, Arcia Montes de Oca N, *et al.* III Encuesta de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010-2011. [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015 [citado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: https://extranet.who.int/ncdcs/Data/CUB_C5_Encuesta_nacional_FR_2010-11.pdf.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024; 47 (Supplement_1): S20–S42. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.
- Palladino R, Tabak AG, Khunti K, Valabhji J, Majeed A, Millett C, *et al.* Association between pre-diabetes and microvascular and macrovascular disease in newly diagnosed type 2 diabetes. *BMJ Open Diab Res Care.* 2020;8:e001061. doi: [10.1136/bmjdc-2019-001061](https://doi.org/10.1136/bmjdc-2019-001061).
- Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, Sutton AJ, Cooper NJ, Hsu RT, *et al.* Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2008;336(7654):1180-5. doi: [10.1136/bmj.39545.585289.25](https://doi.org/10.1136/bmj.39545.585289.25).
- Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* 2003;26(3):725-31. doi: [10.2337/diacare.26.3.725](https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.725).
- Gabriel R, Acosta T, Florez K, Anillo L, Navarro E, Boukichou N, *et al.* Validation of the Finnish Type 2 Diabetes Risk Score (FINDRISC) with the OGTT in Health Care Practices in Europe. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178:108976. doi: [10.1016/j.diabres.2021.108976](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108976).
- Peralta Horacio M, Costa Gil José E, Saleme Antonio E. Evaluación del puntaje FINDRISC para detección de prediabetes y diabetes tipo 2 sin diagnóstico. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2024 [citado el 11 de junio de 2024];84(1):1-10. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802024000100001&lng=es.
- Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Aschner P, Barengo NC, Mechanick JL. Transculturalizing Diabetes Prevention in Latin America. *Ann Glob Health.* 2017;83(3-4):432-43. doi: [10.1016/j.aogh.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.aogh.2017.07.001).
- Bergmann A, Li J, Wang L, Schulze J, Bornstein SR, Schwarz PE. A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population. *Horm Metab Res.* 2007;39(9):677-82. doi: [10.1055/s-2007-985353](https://doi.org/10.1055/s-2007-985353).
- Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, *et al.* Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diabetes Metab.* 2011;37(2):144-51. doi: [10.1016/j.diabet.2010.09.006](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.09.006).
- Soriguer F, Valdés S, Tapia MJ, Esteve I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, *et al.* Validación del FINDRISC (FINnish Diabetes Risk SCore) para la predicción del riesgo de diabetes tipo 2 en una población del sur de España. Estudio Pizarra. *Med Clin (Barc).* 2012;138(9):371-6. doi: [10.1016/j.medcli.2011.05.025](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.05.025).
- Hellgren MI, Petzold M, Björkelund C, Wedel H, Jansson PA, Lindblad U. Feasibility of the FINDRISC questionnaire to identify individuals with impaired glucose tolerance in Swedish primary care. A cross-sectional population-based study. *Diabet Med.* 2012;29(12):1501-5. doi: [10.1111/j.1464-5491.2012.03664.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03664.x).
- Winkler G, Hídvégi T, Vándorfi G, Balogh S, Jermendy G. Prevalence of undiagnosed abnormal glucose tolerance in adult patients cared for by general practitioners in Hungary. Results of a risk-stratified screening based on FINDRISC questionnaire. *Med Sci Monit.* 2013;19:67-72. doi: [10.12659/msm.883747](https://doi.org/10.12659/msm.883747).
- Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res.* 2009;41(2):86-97. doi: [10.1055/s-0028-1087203](https://doi.org/10.1055/s-0028-1087203).
- Salinero-Fort MA, Burgos-Lunar C, Lahoz C, Mostaza JM, Abánades-Herranz JC, Laguna-Cuesta F, *et al.* Performance of the Finnish Diabetes Risk Score and a Simplified Finnish Diabetes Risk Score in a Community-Based, Cross-Sectional Programme for Screening of Undiagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Dysglycaemia in Madrid, Spain: The SPREDIA-2 Study. *PLoS ONE.* 2016;11(7): e0158489. doi: [10.1371/journal.pone.0158489](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158489).
- Jølle A, Midthjell K, Holmen J, Carlsen SM, Tuomilehto J, Bjørngaard JH, *et al.* Validity of the FINDRISC as a prediction tool for diabetes in a contemporary Norwegian population: a 10-year follow-up of the HUNT study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000769. doi: [10.1136/bmjdc-2019-000769](https://doi.org/10.1136/bmjdc-2019-000769).
- Comentarios a la guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular. *Rev. Esp Cardiol.* 2020;73(5):doi: [10.1016/j.recresp.2019.11.024](https://doi.org/10.1016/j.recresp.2019.11.024).
- Vizzuett Montoya AR, López-García MDC. Uso del test FINDRISC para el tamizaje de Diabetes Mellitus tipo 2 en salud ocupacional. *Revista Colombiana de Salud Ocupacional* [Internet] 2021 (citado el 25 de junio de 2024);10(1),e-6419. Disponible en: <https://doi.org/10.18041/2322-634X/rcso.1.2020.6419>.

24. Gomez-Arbelaez D, Alvarado-Jurado L, Ayala-Castillo M, Forero-Naranjo L, Camacho PA, Lopez-Jaramillo P. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score to predict type 2 diabetes mellitus in a Colombian population: A longitudinal observational study. *World J Diabetes*. 2015;6(17):1337-44. doi: [10.4239/wjd.v6.i17.1337](https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i17.1337).
25. Cantillo H, Ocampo D, Cuello K. Uso del instrumento FINDRISK para identificar el riesgo de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. *Repert Med Cir*. 2019;28(3):157-63. doi: [10.31260/RepertMedCir.v28.n3.2019.956](https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v28.n3.2019.956).
26. Carrillo-Larco RM, Aparcana-Granda DJ, Mejia JR, Bernabé-Ortiz A. FINDRISC in Latin America: a systematic review of diagnosis and prognosis models. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001169. doi: [10.1136/bmjdr-2019-001169](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001169).
27. Bernabé-Ortiz A, Perel P, Miranda JJ, Smeeth L. Diagnostic accuracy of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) for undiagnosed T2DM in Peruvian population. *Prim Care Diabetes*. 2018;12(6):517-25. doi: [10.1016/j.pcd.2018.07.015](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.07.015).
28. Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Ugel E, Marulanda MI, Durán M, Mechanick JL, et al. External validation of the Finnish diabetes risk score in Venezuela using a national sample: The EVESCAM. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(6):574-582. doi: [10.1016/j.pcd.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.04.006).
29. Muñoz-González MC, Lima-Martínez MM, Nava A, Trerotola G, Paoli M, Cabrera-Rego JO, et al. FINDRISC Modified for Latin America as a Screening Tool for Persons with Impaired Glucose Metabolism in Ciudad Bolívar, Venezuela. *Med Princ Pract*. 2019;28(4):324-32. doi: [10.1159/000499468](https://doi.org/10.1159/000499468).
30. García-Alcalá H, Genestier-Tamborero CN, Hiraless-Tamez O, Salinas-Palma J, Soto-Vega E. Frequency of diabetes, impaired fasting glucose, and glucose intolerance in high-risk groups identified by a FINDRISC survey in Puebla City, Mexico. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:403-6. doi: [10.2147/DMSO.S35545](https://doi.org/10.2147/DMSO.S35545).
31. Mendiola-Pastrana IR, Urbina-Aranda II, Muñoz-Simón AE, Juanico-Morales G, López-Ortiz G. Evaluación del desempeño del Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) como prueba de tamizaje para diabetes mellitus tipo 2. *Aten Fam*. 2018;25(1):22-26. <https://doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2018.1.62925>.
32. Tankova T, Chakarova N, Atanassova I, Dakovska L. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(1):46-52. doi: [10.1016/j.diabres.2010.12.020](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.12.020).
33. Vicente-Sánchez B, Vicente-Peña E, Altuna-Delgado A, Costa-Cruz M. Identificación de individuos con riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. *Revista Finlay* [Internet]. 2015 [citado 2024 Jun 25]; 5(3): Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/274>.
34. Naranjo AA, Rodríguez ÁY, Llera RE, Aroche R. Diabetes risk in a Cuban primary care setting in persons with no known glucose abnormalities. *MEDICC Rev*. 2013;15(2):16-9. doi: [10.37757/MR2013V15.N2.4](https://doi.org/10.37757/MR2013V15.N2.4).
35. Díaz-Díaz O, Hernández-Rodríguez J, Domínguez-Alonso E, Martínez-Montenegro I, Bosch-Pérez Y, del-Busto-Mesa A, et al. Valor de corte de la circunferencia de la cintura como predictor de disglucemia. *Revista Cubana de Endocrinología* [Internet]. 2017 [citado 25 Jun 2024]; 28 (1) Disponible en: <https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/57>.
36. Díaz Díaz O, Cabrera Rode E, Orlandi González N, Araña Rosainz MJ, Díaz Horta O. Aspectos epidemiológicos de la prediabetes, diagnóstico y clasificación. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2011 [citado el 12 de junio de 2024]; 22(1):3-10. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000100003&lng=es.
37. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009;19(4):203-11. PMID: 27683318; PMCID: PMC4975285.
38. Hassanzad M, Hajian-Tilaki K. Methods of determining optimal cut-point of diagnostic biomarkers with application of clinical data in ROC analysis: an update review. *BMC Med Res Methodol*. 2024;24(1):84. doi: [10.1186/s12874-024-02198-2](https://doi.org/10.1186/s12874-024-02198-2).
39. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* [Internet]. 1977;33(1):159-74. Available from: <http://dx.doi.org/10.2307/2529310>.
40. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86. doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4).
41. Roberts S, Barry E, Craig D. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open*. 2017;7:e017184. doi: [10.1136/bmjopen-2017-017184](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017184).
42. Yamaoka K, Nemoto A, Tango T. Comparison of the Effectiveness of Lifestyle Modification with Other Treatments on the Incidence of Type 2 Diabetes in People at High Risk: A Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(6):1373. doi: [10.3390/nu11061373](https://doi.org/10.3390/nu11061373).
43. Jagannathan R, Neves JS, Dorcelly B, Chung ST, Tamura K, Rhee M, Bergman M. The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3787-3805. doi: [10.2147/DMSO.S246062](https://doi.org/10.2147/DMSO.S246062).
44. González Pedraza Avilés A, Ponce Rosas ER, Toro Bellot F, Acevedo Giles O, Dávila Mendoza R. Cuestionario FINDRISC FINnish Diabetes Risk Score para la detección de diabetes no diagnosticada y prediabetes. *Arch Med Fam*. [Internet]. 2018 [citado el 25 de junio de 2024];20(1):5-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76223>.
45. Villena L. Test de FINDRISC para determinar riesgo de diabetes mellitus aplicado a una población hospitalaria. PE: Universidad Peruana Cayetano Heredia [Internet]. 2021 [citado el 25 de junio de 2024]; Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12866/9986>.
46. Ayensa-Vazquez JA, Leiva A, Tauler P, López-González AA, Aguiló A, Tomás-Salvá M, et al. Agreement between Type 2 Diabetes Risk Scales in a Caucasian Population: A Systematic Review and Report. *J Clin Med*. 2020;9(5):1546. doi: [10.3390/jcm9051546](https://doi.org/10.3390/jcm9051546).
47. Rokhman MR, Arifin B, Zulkarnain Z, Satibi S, Perwitasari DA, Boersma C, et al. Translation and performance of the Finnish Diabetes Risk Score for detecting undiagnosed diabetes and dysglycaemia in the Indonesian population. *PLoS ONE*. 2022;17(7): e0269853. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269853>.
48. Nieto-Martínez R, Barengo NC, Restrepo M, Grinspan A, Assefi A, Mechanick JL. Large scale application of the Finnish diabetes risk score in Latin American and Caribbean populations: a descriptive study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1188784. doi: [10.3389/fendo.2023.1188784](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1188784).
49. Meijnikman AS, De Block CEM, Verrijken A, Mertens I, Van Gaal LF. Predicting type 2 diabetes mellitus: a comparison between the FINDRISC score and the metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:12. doi: [10.1186/s13098-018-0310-0](https://doi.org/10.1186/s13098-018-0310-0).

ARTÍCULO ORIGINAL

FACTORES ASOCIADOS AL USO DE PSICOFÁRMACOS POR ESTUDIANTES DE UNA UNIVERSIDAD PÚBLICA BRASILEÑA

Telma Regina Fares Gianjacomio^{1,a}, Camilo Molino Guidoni^{2,b}, Renne Rodrigues^{3,c}, Selma Maffei de Andrade^{1,d}, Jéssica Vertuan Rufino^{1,c}, Edmarlon Giroto^{2,e}

¹ Programa de Postgrado en Salud Pública, Universidad Estatal de Londrina (UEL), Londrina-PR, Brasil.

² Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Estatal de Londrina (UEL), Londrina-PR, Brasil.

³ Universidad Federal de la Frontera Sur (UFFS), Campus de Chapecó, Chapecó-SC, Brasil.

^a Farmacéutico, maestría en Salud Pública; ^b farmacéutico, doctor en Ciencias Farmacéuticas; ^c farmacéutico, doctorado en Salud Pública; ^d enfermero, doctorado en Salud Pública; ^e farmacéutico, doctorado en Salud Pública.

Este estudio forma parte de la tesis de máster: Gianjacomio TRF. Caracterización del consumo de psicofármacos en estudiantes de universidades públicas [Maestría en Ciencias Farmacéuticas]. Londrina: Universidad Estatal de Londrina; 2020. Disponible en: <https://repositorio.uel.br/items/5b88a7cc-b2a7-4034-8a10-afcl0e9f23e8>.

RESUMEN

Objetivo. Analizar el consumo de medicamentos psicotrópicos y sus factores asociados en estudiantes universitarios, estratificado según sexo. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio transversal con estudiantes de pregrado de una universidad pública de Brasil. El instrumento fue un cuestionario autoadministrado en línea. La variable de resultado fue el uso de medicamentos psicotrópicos, con base en el sistema de clasificación Anatómico Terapéutico Químico (ATC) y las variables de exposición fueron sociodemográficas, académicas y relacionadas con la salud. La asociación entre las variables de exposición y el resultado se verificaron mediante el cálculo de razones de prevalencia y sus intervalos de confianza al 95%. **Resultados.** El 12,2% (n=396) de los 3238 participantes refirieron consumir psicofármacos, la mayoría fueron mujeres (78,3%). La prevalencia de consumo de psicofármacos fue mayor entre los estudiantes con acceso a seguro de salud, diagnóstico de depresión y diagnóstico de ansiedad. También fue mayor en el grupo de mujeres que informaron consumir drogas ilícitas en los últimos tres meses y en el grupo de hombres que informaron estar insatisfechos o muy insatisfechos con su rendimiento académico. Se detectó una menor frecuencia de uso de psicofármacos entre las mujeres que consumen alcohol semanalmente. **Conclusiones.** Los resultados indican una mayor frecuencia de consumo de medicamentos psicotrópicos en las mujeres, así como en los estudiantes con acceso al seguro de salud, diagnóstico de depresión y diagnóstico de ansiedad, independientemente del sexo.

Palabras clave: Utilización de Medicamentos; Psicotrópicos; Salud del Estudiante; Universidad; Brasil (fuente: DeCS BIREME).

FACTORS ASSOCIATED WITH THE USE OF PSYCHOTROPIC DRUGS BY STUDENTS AT A BRAZILIAN PUBLIC UNIVERSITY

ABSTRACT

Objective. To analyze the consumption of psychotropic drugs and their associated factors in university students, stratified by sex. **Materials and methods.** We conducted a cross-sectional study with undergraduate students of a public university in Brazil. The instrument was an online self-administered questionnaire. The outcome variable was the use of psychotropic drugs, based on the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system, and the exposure variables were socio-demographic, academic and health-related. The association between the exposure variables and the outcome was verified by calculating prevalence ratios and their 95% confidence intervals. **Results.** We found that 12.2% (n=396) of the 3238 participants used psychotropic drugs; most were women (78.3%). The prevalence of psychotropic drug use was higher among students with access to health insurance, diagnosis of depression and diagnosis of anxiety. It was also higher in the group of women who reported using illicit drugs in the last three months and in the group of men who reported being dissatisfied or very dissatisfied with their academic performance. We detected low frequency of psychotropic drug use among women who consume alcohol on a weekly basis. **Conclusions.** Our results show a higher frequency of psychotropic medication use in females, as well as in students with access to health insurance, diagnosis of depression and diagnosis of anxiety, regardless of sex.

Keywords: Medications; Psychotropic Drugs; Student Health; University; Brazil (source: MeSH NLM).

Citar como. Gianjacomio TRF, Guidoni CM, Rodrigues R, Andrade SM, Rufino JV, Giroto E. Factores asociados al uso de psicofármacos por estudiantes de una universidad pública brasileña. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):365-74. doi: 10.17843/rpmesp.2024.414.13858.

Correspondencia. Edmarlon Giroto; edmarlon78@gmail.com

Recibido. 07/05/2024
Aprobado. 16/10/2024
En línea. 26/11/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

El ingreso a la educación superior es una transición que puede generar estrés, desequilibrio emocional, dificultades de adaptación y un gran impacto en la vida personal y académica⁽¹⁾. Factores inherentes al proceso académico son señalados como posibles causas de problemas de salud. Durante la universidad, algunos estudiantes se vuelven vulnerables a la aparición de trastornos afectivos, como depresión y ansiedad⁽²⁾. Una revisión sistemática con metaanálisis observó que el estrés, la baja frecuencia de actividades recreativas, la insatisfacción con el rendimiento académico y la falta de apoyo emocional en el entorno académico son factores de riesgo para problemas de salud mental en estudiantes universitarios de pregrado⁽³⁾.

Una investigación reciente sobre la salud mental de los estudiantes universitarios chilenos identificó una proporción significativa de estudiantes con problemas de salud mental, estimándose que entre el 20 y el 30% de este grupo se ve afectado por ansiedad, depresión y estrés. Además, se observa una notable disparidad de género, con una mayor prevalencia de síntomas depresivos en mujeres con 23,2%, en comparación con 13,4% en los hombres⁽⁴⁾. En este contexto, la salud mental de los estudiantes universitarios ha sido un tema de interés en la literatura⁽⁵⁾. Los estudios revelan una alta prevalencia combinada de depresión y ansiedad, entre otros problemas de salud mental, en esta población⁽⁶⁾. En consecuencia, el uso de fármacos psicotrópicos entre estudiantes universitarios ha aumentado, especialmente anti-depresivos, ansiolíticos y psicoestimulantes, siendo también más frecuente en mujeres⁽⁷⁻⁹⁾.

Un estudio realizado entre estudiantes universitarios descubrió una alta prevalencia de trastornos de salud mental, donde el 30,4% de los participantes informó el uso de medicamentos psicotrópicos, principalmente para el tratamiento de la ansiedad (30%) y la depresión (22,8%). El estudio reveló que el uso de medicamentos psicotrópicos se incrementa a medida que los estudiantes avanzan en sus programas académicos, particularmente en los últimos años, cuando se intensifican las presiones académicas. En cambio, la participación regular en actividades físicas y la adherencia a patrones de sueño adecuados fueron identificados como factores protectores contra los trastornos de salud mental, lo que subraya la necesidad de una mayor atención al bienestar mental de este grupo demográfico⁽¹⁰⁾.

Para comprender mejor el uso de medicamentos psicotrópicos entre los estudiantes, es necesario considerar la presión del entorno académico, que contribuye al estrés y al deterioro de la salud mental. Además, es fundamental investigar cómo los factores individuales, como los antecedentes familiares y la resiliencia, interactúan con estos factores de estrés. También es pertinente analizar la relación entre el uso de psicotrópi-

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Los estudiantes universitarios están expuestos a numerosos eventos estresantes, que los predisponen a problemas como la depresión y la ansiedad, lo que lleva a un aumento en el consumo de medicamentos psicotrópicos.

Principales hallazgos. El uso de medicamentos psicotrópicos fue reportado por el 12,0% de los estudiantes, siendo mayor entre aquellos con acceso a seguro de salud y diagnosticados con depresión y ansiedad, así como entre los que informaron utilizar drogas ilícitas y que estaban insatisfechos con su rendimiento académico. Entre las mujeres que consumían bebidas alcohólicas hubo menor consumo de psicofármacos.

Implicancias. La evidencia de este estudio puede respaldar acciones para promover no solo campañas de uso racional de medicamentos, sino también medidas para minimizar y ayudar a los estudiantes con el estrés de la vida académica.

cos y los comportamientos de autocuidado. Un enfoque multidimensional que considere factores sociales y académicos puede ayudar a desarrollar intervenciones más efectivas para promover la salud mental entre los estudiantes^(11,12).

Sin embargo, investigaciones sólidas sobre este tema son escasas. Por lo tanto, son necesarios estudios que caractericen el uso de medicamentos psicotrópicos entre estudiantes universitarios y que correlacionen variables que ayuden a identificar a los grupos más vulnerables a estos medicamentos. Además, algunos trabajos han mostrado que el consumo de fármacos psicoactivos es mayor en las mujeres, por lo que es importante evaluar la diferencia en los factores asociados entre estudiantes hombres y mujeres^(13,14). Por consiguiente, este estudio tiene como objetivo evaluar el uso de medicamentos psicotrópicos en estudiantes de una universidad pública en Paraná, Brasil, e identificar factores asociados sociodemográficos, académicos y de salud, estratificados según sexo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio, ubicación y población

Este es un estudio transversal, guiado por las pautas de Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)⁽¹⁵⁾, que analiza los datos del proyecto «GraduaUEL - Análisis de la Salud y Hábitos de Vida de Estudiantes de Pregrado en la UEL». El objetivo general de GraduaUEL fue analizar aspectos relacionados con la salud, la exposición a la violencia y los hábitos de vida de los estudiantes universitarios. La población del estudio está compuesta por estudiantes de la Universidad Estatal de Lon-

drina (UEL), en Paraná, Brasil, mayores de 18 años, regularmente matriculados en el primer semestre del 2019 en uno de los 51 cursos de pregrado. En el momento de la encuesta, 12 536 estudiantes eran elegibles para participar⁽¹⁶⁾.

Preprueba y estudio piloto

El cuestionario preparado para esta investigación se puso a disposición en la plataforma Google Forms® para que los estudiantes lo completaran. El cuestionario se dividió en varias secciones temáticas, que abarcó la caracterización general y académica, hábitos de vida y calidad del sueño, uso de medicamentos, experiencias de violencia, apoyo social y resiliencia, salud mental y satisfacción corporal. Para garantizar su validez para la aplicación dentro de la población de estudio, el instrumento fue evaluado por expertos en investigación epidemiológica. Se realizó una preprueba con 25 estudiantes de pregrado del área de salud en una institución privada de la ciudad de Londrina, Brasil, para evaluar la claridad de las preguntas. Además, se llevó a cabo un estudio piloto con 25 estudiantes de un instituto federal de educación superior en la región de Londrina, Paraná. Esta etapa se realizó para verificar las condiciones logísticas para la recolección de datos, tales como el tiempo de respuesta y el rendimiento de la plataforma durante el acceso simultáneo.

Recolección de datos

Los datos fueron recolectados entre abril y junio del 2019. Durante este período, los investigadores promovieron el estudio en la UEL, en todas las clases de pregrado, proporcionando el enlace para acceder al cuestionario. También se realizó una amplia divulgación en redes sociales, prensa local y correos electrónicos masivos enviados a la comunidad universitaria. El cuestionario se respondió de forma anónima, y la opción de completar el número de matrícula era opcional para una futura retroalimentación individual. Se instruyó a los participantes a responder el cuestionario solo una vez. Además, antes de que los estudiantes consintieran participar en el estudio, se les preguntaba, en la página inicial del cuestionario electrónico, si estaban matriculados en un programa de pregrado. Si la respuesta era «no», no se mostraban las opciones del cuestionario. En los casos donde se identificaron respuestas duplicadas o triplicadas, solo se consideró la primera respuesta. Cuando el número de matrícula indicaba que los estudiantes eran de posgrado, estos fueron excluidos del estudio.

Variable de resultado

El uso de medicamentos psicotrópicos fue la variable de resultado que fue evaluada mediante la siguiente pregunta: «¿Toma algún medicamento de uso continuo?». Si la respuesta era afirmativa, se solicitaba el nombre del medicamento, la persona responsable de la prescripción y el período de uso.

Tras la recolección de datos, los nombres de los medicamentos fueron estandarizados a su nombre genérico y categorizados de acuerdo con el sistema de clasificación Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) de la Organización Mundial de la Salud, considerando los siguientes subgrupos como psicotrópicos: N05A (antipsicóticos), N05B (ansiolíticos), N05C (hipnóticos y sedantes), N06A (antidepresivos), N06B (psicoestimulantes y agentes para TDAH y nootrópicos) y N06D (medicamentos antidemencia)⁽¹⁷⁾. Los medicamentos utilizados fueron verificados en duplicado por diferentes investigadores y luego analizados con el software Epi Info, versión 3.5.1. En caso de discrepancias, un tercer investigador realizó las correcciones necesarias.

Variables de exposición

Se utilizaron variables sociodemográficas, académicas, de estilo de vida y relacionadas con la salud como variables de exposición. Las variables sociodemográficas evaluadas fueron: edad (años), estado civil (con pareja-casado o en unión estable; sin pareja-soltero, divorciado o viudo), color de piel autodeclarado (blanco; no blanco-amarillo, multirracial, negro o indígena) y acceso a seguro de salud (sí; no). Las variables académicas analizadas fueron: turno de estudio (mañana/tarde; noche; tiempo completo/EAD-educación a distancia), año de estudio (1º año; 2º o 3º año; 4º, 5º o 6º año) y satisfacción con el curso, y el rendimiento académico (muy satisfecho/satisfecho; ni satisfecho ni insatisfecho; insatisfecho/muy insatisfecho). Finalmente, las variables relacionadas con el estilo de vida y los hábitos de salud fueron: estado de salud física y mental autodeclarado (muy bueno/bueno; regular; malo/muy malo), calidad del sueño autodeclarada (muy buena/buena; mala/muy mala), diagnóstico médico autodeclarado de depresión y ansiedad (sí; no), consumo de alcohol (nunca/una o dos veces/ocasionalmente; semanalmente; diariamente o casi diariamente) y uso de sustancias ilícitas en los últimos tres meses (sí; no o prefiero no responder). La selección de las variables para ser evaluados como asociados con el uso de medicamentos psicotrópicos se basó en la literatura, especialmente con estudios relacionados con trastornos mentales^(6,18), que sirven como indicadores para el uso de sustancias psicotrópicas. La excepción fueron las variables académicas, que se seleccionaron con base en las variables disponibles en la investigación.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS® versión 19.0). Para la caracterización de la población de estudio, se realizó un análisis descriptivo, presentando las frecuencias de las variables cuantitativas categorizadas por sexo (hombre y mujer)⁽¹⁹⁾. También se calcularon la media de la edad y la desviación estándar para cada sexo de forma independiente. Se utilizó la regresión de Poisson con varianza robusta para

analizar la asociación entre el resultado y las variables de exposición, y obtener razones de prevalencia (RP) como medida de asociación e intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se realizaron análisis crudos (o bivariado) y ajustados, incluyendo todas las variables independientes analizadas. Todas las variables independientes fueron incluidas en el modelo ajustado, considerando que, excepto por las variables académicas, todas están respaldadas por la literatura como asociadas a trastornos mentales o al uso de medicamentos psicotrópicos. El nivel de significancia adoptado fue del 5% (valor de $p < 0,05$).

Consideraciones éticas

Todos los sujetos de investigación aceptaron participar en el estudio, ya que solo era posible responder el cuestionario si aceptaban el formulario de consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos (CEP) de la UEL (CAAE n° 04456818.0.0000.5231).

RESULTADOS

Se incluyeron 3238 estudiantes según la selección mostrada en la figura 1. La mayoría de los estudiantes participantes en el estudio se autodeclararon blancos y sin pareja. Los hom-

bres mostraron porcentajes más altos de buen estado de salud físico, calidad del sueño y salud mental autodeclarados en comparación con las mujeres (Tabla 1).

El uso de al menos un medicamento psicotrópico fue reportado por el 12,2% ($n=396$), 78,3% en mujeres ($n=310$) y 21,7 en hombres ($n=86$). Cuando se estratificó por sexo, 14,0% ($310/2221$) de las mujeres y 8,5% ($86/1017$) de los hombres usaron un medicamento psicotrópico. Se identificaron un total de 518 medicamentos psicotrópicos (promedio de 1,31 por usuario), con una mayor prevalencia en el uso de antidepresivos, y entre los antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) fueron los más frecuentes (46,5%). Según el nombre genérico, los principales medicamentos utilizados fueron clorhidrato de sertralina (15,4%), oxalato de escitalopram (14,5%) y clorhidrato de fluoxetina (9,7%) (Tabla 2).

En el análisis ajustado, para el grupo de mujeres se observó una asociación estadísticamente significativa entre la mayor frecuencia de uso de medicamentos psicotrópicos, acceso a seguro de salud (RP=1,49; IC95%: 1,25-1,78), diagnóstico de depresión (RP=4,60; IC95%: 3,55-5,95), diagnóstico de ansiedad (RP=4,58; IC95%: 3,23-6,49) y uso de drogas ilícitas en los últimos tres meses (RP=1,25; IC95%: 1,02-1,53). En contraste, el uso de medicamentos psicotrópicos fue menos frecuente en aquellas mujeres que consumen alcohol semanalmente (RP=0,74; IC95%: 0,60-0,90) (Tabla 3).

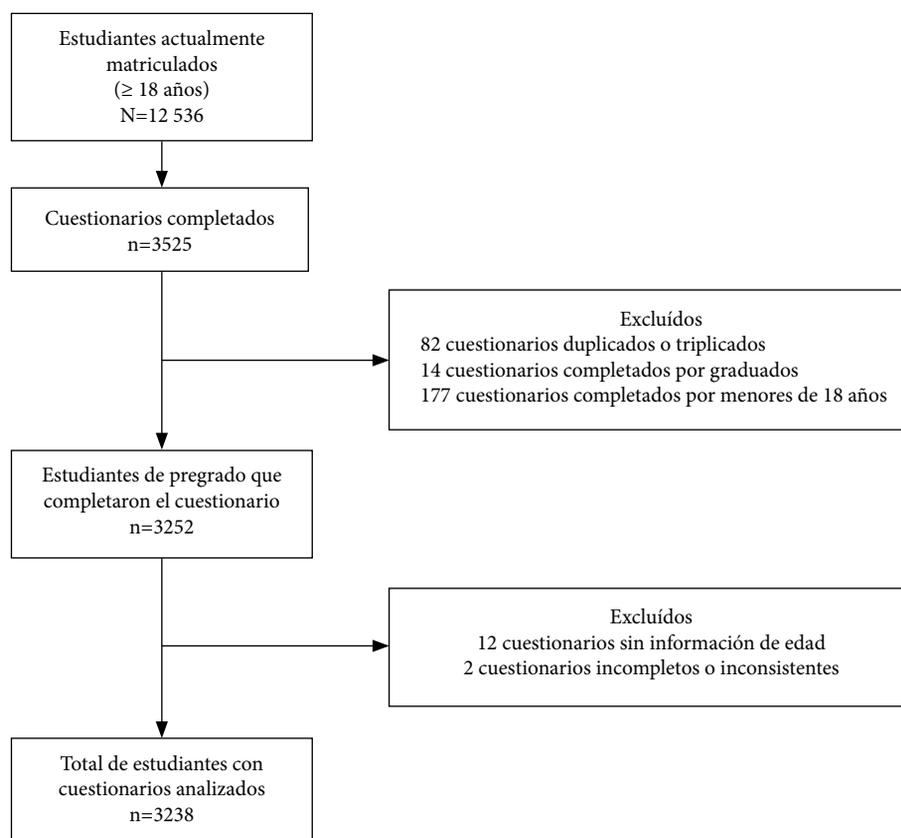


Figura 1. Diagrama de flujo de la muestra del estudio GraduaUEL, 2019.

Tabla 1. Descripción de las variables académicas, hábitos de vida y condiciones de salud de los estudiantes universitarios, según sexo. GraduaUEL, 2019.

Variables independientes ^a	Mujeres		Hombres	
	Total n=2221	Uso de medicamentos psicotrópicos n=310 (78,3%)	Total n=1017	Uso de medicamentos psicotrópicos n=86 (21,7%)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Edad (media ± desviación estándar)	21,76 ± 4,37	22,55 ± 4,90	22,28 ± 4,67	22,17 ± 3,74
Estado civil (n=3238)				
Con pareja	1107 (49,8)	158 (14,2)	413 (40,6)	51 (8,4)
Sin pareja	1114 (50,2)	152 (13,7)	604 (59,4)	35 (8,5)
Color de piel autodeclarado (n=3236)				
Blanco	1565 (70,5)	228 (14,6)	693 (68,1)	59 (8,5)
No blanco	654 (29,5)	82 (12,5)	324 (31,9)	27 (8,3)
Acceso a seguro de salud (n=3235)				
No	1194 (53,8)	138 (11,6)	591 (58,2)	41 (6,9)
Sí	1025 (46,2)	171 (16,7)	425 (41,8)	45 (10,6)
Período de estudio (n=3236)				
Mañana/tarde	642 (28,9)	82 (12,8)	235 (23,1)	17 (7,2)
Noche	582 (26,2)	83 (14,3)	337 (33,1)	21 (6,2)
Tiempo completo/EAD (educación a distancia)	995 (44,9)	145 (14,6)	445 (43,8)	48 (10,8)
Año de estudio (n=3226)				
1° año	477 (21,5)	56 (11,7)	243 (24,0)	14 (5,8)
2° o 3° año	1004 (45,4)	133 (12,2)	473 (46,8)	46 (9,7)
4°, 5° o 6° año	733 (33,1)	129 (16,4)	296 (29,2)	26 (8,8)
Satisfacción con el curso (n=3235)				
Muy satisfecho/satisfecho	1598 (72,0)	222 (13,9)	760 (74,8)	55 (7,2)
Ni satisfecho ni insatisfecho	496 (22,4)	60 (12,1)	175 (17,2)	18 (10,3)
Insatisfecho/muy insatisfecho	125 (5,6)	28 (22,4)	81 (8,0)	13 (16,0)
Satisfacción con el rendimiento académico (n=3236)				
Muy satisfecho/satisfecho	916 (41,2)	104 (11,4)	456 (44,9)	25 (5,5)
Ni satisfecho ni insatisfecho	756 (34,1)	106 (14,0)	324 (31,9)	33 (10,2)
Insatisfecho/muy insatisfecho	548 (24,7)	110 (18,2)	236 (23,2)	28 (11,9)
Estado de salud física autodeclarado (n=3238)				
Muy bueno/bueno	785 (35,3)	78 (9,9)	486 (47,8)	31 (6,4)
Regular	952 (42,9)	134 (14,1)	379 (37,3)	30 (7,9)
Malo/muy malo	484 (21,8)	98 (20,2)	152 (14,9)	25 (16,4)
Estado de salud mental autodeclarado (n=3238)				
Muy bueno/bueno	715 (32,2)	47 (6,6)	475 (46,7)	20 (4,2)
Regular	848 (38,2)	101 (11,9)	325 (32,0)	26 (8,0)
Malo/muy malo	658 (29,6)	162 (24,9)	217 (21,3)	40 (18,4)
Calidad del sueño autodeclarada (n=3238)				
Muy buena/buena	1171 (52,7)	131 (11,2)	581 (57,1)	42 (7,2)
Mala/muy mala	1050 (47,3)	179 (17,0)	436 (42,9)	44 (10,1)
Diagnóstico médico de depresión (n=3236)				
No	1919 (86,5)	123 (6,4)	935 (91,9)	41 (4,4)
Sí	300 (13,5)	187 (62,3)	82 (8,1)	45 (54,9)
Diagnóstico médico de ansiedad (n=3236)				
No	1444 (65,0)	50 (3,5)	799 (78,6)	19 (2,4)
Sí	777 (35,0)	260 (33,5)	218 (21,4)	67 (30,7)
Consumo de alcohol en los últimos tres meses (n=3238)				
Nunca/una o dos veces/mensualmente	1527 (68,8)	219 (14,3)	619 (60,9)	58 (9,4)
Semanalmente	647 (29,1)	81 (12,5)	362 (35,6)	21 (5,8)
Diariamente o casi diariamente	47 (2,1)	10 (21,3)	36 (3,5)	7 (19,4)
Uso de drogas ilícitas en los últimos tres meses (n=3238)				
No/prefiero no responder	1698 (76,5)	217 (12,8)	695 (68,3)	56 (8,1)
Sí	523 (23,5)	93 (17,8)	322 (31,7)	30 (9,3)

^a El número total de encuestados para algunas variables fue diferente del total de participantes (n=3238) debido a respuestas faltantes en algunas preguntas.

En el análisis ajustado para el grupo de hombres, se observó que el uso de medicamentos psicotrópicos fue más frecuente entre aquellos con acceso a seguro de salud (RP=1,65; IC95%: 1,15-2,36), insatisfechos o muy insatisfechos con el rendimiento académico (RP=1,77; IC95%: 1,09-2,87), diagnóstico de depresión (RP=4,49; IC95%: 2,81-7,16) y diagnóstico de ansiedad (RP=7,68; IC95%: 4,25-13,89) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Este estudio identificó una frecuencia de 12,0% de uso de medicamentos psicotrópicos entre estudiantes de una universidad pública en Paraná, Brasil. En las mujeres, el consumo fue mayor entre aquellas que informaron haber usado drogas ilícitas en los últimos tres meses. En los hombres, el consumo fue más alto entre los estudiantes que se declararon insatisfechos con su rendimiento académico. En cuanto a la muestra general, la mayor frecuencia de uso de medicamentos psicotrópicos se observó en aquellos que tenían acceso a seguro de salud, diagnóstico de depresión y diagnóstico de ansiedad.

La frecuencia de uso de medicamentos psicotrópicos hallada en este estudio es similar a lo descrito en estudiantes de psicología en Brasil (15,1%)⁽²⁰⁾ y en estudiantes de diferentes áreas de una universidad en Portugal (12,7%)⁽²¹⁾. Un trabajo realizado en estudiantes de la Universidad de Lausana, Suiza, reveló que el 12,1% de los participantes informaron haber usado sustancias psicotrópicas. Además, las mujeres mostraron una mayor propensión al uso de medicamentos psicotrópicos en comparación con los hombres, lo que respalda nuestros hallazgos⁽²²⁾. Sin embargo, otros trabajos en estudiantes brasileños de diferentes cursos de salud mostraron tasas de prevalencia ligeramente más altas (16,0%)⁽²³⁾ (19,0%)⁽²⁴⁾, lo cual se justifica por la sobrecarga de actividades académicas y asistenciales^(2,3,9).

Nuestro estudio encontró que las mujeres tenían más probabilidades de usar medicamentos psicotrópicos, un resultado consistente con investigaciones previas que muestran tasas más altas de uso de antidepresivos entre mujeres en comparación con los hombres. Esta diferencia de género en el uso de antidepresivos es un hallazgo común en muchos estudios, con posibles implicaciones para la salud pública y la práctica clínica^(10,22,25).

El uso de medicamentos psicotrópicos por mujeres es un fenómeno multifacético, influido por una compleja interacción de factores socioculturales, económicos y de salud. En Uruguay, la investigación ha demostrado consistentemente que las mujeres son las principales consumidoras de medicamentos psicotrópicos, con una predilección particular por las benzodiazepinas y antidepresivos. Estos medicamentos suelen usarse por períodos prolongados, lo que puede llevar a una mayor prevalencia de uso de psicotrópicos entre las mujeres. Además, las mujeres son más propensas a experimentar efectos secundarios adversos y a desarrollar dependencia a estos medicamentos, lo que subraya la necesidad de

Tabla 2. Distribución de medicamentos psicotrópicos utilizados por estudiantes de pregrado, según el nombre genérico, GraduaUEL, 2019 (n=518).

Nombre genérico	n	%
Clorhidrato de sertralina	80	15,4
Oxalato de escitalopram	75	14,5
Clorhidrato de fluoxetina	50	9,7
Bupropión	29	5,6
Clorhidrato de venlafaxina	27	5,2
Succinato de desvenlafaxina	26	5,0
Hemitartrato de zolpidem	19	3,7
Clorhidrato de paroxetina	18	3,5
Clorhidrato de trazodona	18	3,5
Clonazepam	16	3,1
Clorhidrato de metilfenidato	16	3,1
Clorhidrato de duloxetina	11	2,1
Hemifumarato de quetiapina	11	2,1
Alprazolam	8	1,5
Clorhidrato de amitriptilina	8	1,5
Fluvoxamina	8	1,5
Risperidona	8	1,5
Melatonina	7	1,4
Passiflora incarnata	7	1,4
Bromuro de citalopram	6	1,2
Clorhidrato de hidroxicina	5	1,0
Vortioxetina	5	1,0

una comprensión más matizada de los factores que contribuyen al uso de psicotrópicos en esta población⁽²⁶⁾.

Un estudio realizado entre estudiantes de medicina brasileños reveló que el 30,4% usaba medicamentos psicotrópicos, siendo la ansiedad y la depresión las principales razones para la prescripción. Se observó una correlación significativa entre el progreso en el curso y la prevalencia de uso de psicotrópicos, con una mayor incidencia de diagnósticos de trastornos mentales entre las mujeres. La investigación destaca la necesidad de intervenciones institucionales para promover la salud mental entre estos estudiantes, enfatizando la importancia de un sueño adecuado y de la actividad física regular como factores protectores⁽¹⁰⁾.

La mayor frecuencia de uso de medicamentos psicotrópicos en mujeres en comparación con los hombres se justifica, ya que las condiciones de depresión, ansiedad y estrés son más comunes en las mujeres^(10,19,27-29). Esta investigación también destaca la mayor frecuencia de diagnóstico médico de depresión y ansiedad entre las estudiantes, así como la relación de estos diagnósticos con el uso de psicotrópicos. Estos medicamentos son una estrategia terapéutica importante, aunque no la única, para el tratamiento de trastornos mentales comunes^(10,28).

Tabla 3. Asociación entre variables independientes y consumo de psicofármacos (análisis crudo y ajustado) entre estudiantes universitarios, según sexo. Gradua UEL, 2019.

Variables independientes	Uso de medicamentos psicotrópicos			
	Mujeres		Hombres	
	Análisis crudo RP (IC95%)	Análisis ajustado ^a RP (IC95%)	Análisis crudo RP (IC95%)	Análisis ajustado ^a RP (IC95%)
Edad, β (IC95%)	0,033 (1,02-1,05)	0,008 (0,99-1,03)	-0,004 (0,96-1,03)	-0,035 (0,92-1,02)
Estado civil				
Con pareja	1	1	1	1
Sin pareja	0,98 (0,79-1,20)	1,01 (0,84-1,21)	1,01 (0,67-1,52)	1,48 (0,99-2,24)
Color de piel autodeclarado				
No blanco	1	1	1	1
Blanco	1,16 (0,92-1,48)	1,14 (0,93-1,39)	1,02 (0,66-1,58)	1,06 (0,74-1,53)
Acceso a seguro de salud				
No	1	1	1	1
Sí	1,45 (1,17-1,78)	1,49 (1,25-1,78)	1,53 (1,02-2,29)	1,65 (1,15-2,36)
Período de estudio				
Mañana/tarde	1	1	1	1
Noche	1,11 (0,83-1,48)	0,97 (0,76-1,23)	0,87 (0,47-1,62)	0,80 (0,45-1,41)
Tiempo completo/EAD (educación a distancia)	1,14 (0,89-1,47)	1,18 (0,95-1,47)	1,49 (0,88-2,54)	1,42 (0,84-2,41)
Año de estudio				
1º año	1	1	1	1
2º o 3º año	1,12 (0,84-1,50)	0,97 (0,76-1,23)	1,69 (0,95-3,02)	1,65 (0,94-2,89)
4º, 5º o 6º año	1,39 (1,03-1,87)	1,18 (0,95-1,47)	1,53 (0,81-2,86)	1,60 (0,88-2,91)
Satisfacción con el curso				
Muy satisfecho/satisfecho	1	1	1	1
Ni satisfecho ni insatisfecho	0,86 (0,66-1,12)	0,77 (0,61-1)	1,41 (0,85-2,35)	1,11 (0,71-1,73)
Insatisfecho/muy insatisfecho	1,62 (1,14-2,30)	0,81 (0,60-1,07)	2,23 (1,28-3,91)	1,28 (0,72-2,28)
Satisfacción con el rendimiento académico				
Muy satisfecho/satisfecho	1	1	1	1
Ni satisfecho ni insatisfecho	1,24 (0,96-1,60)	0,92 (0,74-1,14)	1,86 (1,13-3,06)	1,38 (0,87-2,19)
Insatisfecho/muy insatisfecho	1,62 (1,26-2,09)	1,05 (0,83-1,33)	2,15 (1,28-3,60)	1,77 (1,09-2,87)
Estado de salud física autodeclarado				
Muy bueno/bueno	1	1	1	1
Regular	1,41 (1,09-1,84)	1,08 (0,85-1,36)	1,23 (0,76-1,99)	0,72 (0,44-1,17)
Malo/muy malo	2,02 (1,53-2,66)	0,95 (0,74-1,24)	2,55 (1,55-4,18)	1,14 (0,63-2,06)
Estado de salud física autodeclarado				
Muy bueno/bueno	1	1	1	1
Regular	1,77 (1,27-2,46)	1,14 (0,83-1,55)	1,89 (1,07-3,32)	0,91 (0,49-1,69)
Malo/muy malo	3,72 (2,73-5,05)	1,28 (0,93-1,74)	4,33 (2,60-7,23)	1,12 (0,68-1,85)
Calidad del sueño autodeclarada				
Muy buena/buena	1	1	1	1
Mala/muy mala	1,53 (1,24-1,88)	0,94 (0,78-1,12)	1,39 (0,93-2,09)	0,98 (0,66-1,46)
Diagnóstico de depresión				
No	1	1	1	1
Sí	9,82 (8,01-11,91)	4,60 (3,55-5,95)	12,44 (8,69-17,79)	4,49 (2,81-7,16)
Diagnóstico de ansiedad				
No	1	1	1	1
Sí	9,58 (7,17-12,81)	4,58 (3,23-6,49)	12,83 (7,88-20,87)	7,68 (4,25-13,89)
Consumo de alcohol en los últimos tres meses				
Nunca/una o dos veces/mensualmente	1	1	1	1
Semanalmente	0,87 (0,69-1,11)	0,74 (0,60-0,90)	0,62 (0,39-1,01)	0,64 (0,41-1)
Diariamente o casi diariamente	1,39 (0,76-2,52)	1,11 (0,64-1,90)	2,07 (1,02-4,20)	1,30 (0,57-2,99)
Uso de drogas ilícitas en los últimos tres meses				
Sí	1,40 (1,12-1,75)	1,25 (1,02-1,53)	1,16 (0,76-1,77)	1,01 (0,64-1,58)
No/prefiero no responder	1	1	1	1

RP: razón de prevalencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

^a Ajustado por todas las variables de la tabla.

Además, las mujeres reconocen mejor los síntomas depresivos, informan síntomas físicos y psicológicos con mayor facilidad, y buscan ayuda para problemas de salud más frecuentemente que los hombres^(19,30). Según la Encuesta Nacional de Salud (PNS) (2019), las mujeres mostraron una mayor proporción (82,3%) de consultas médicas en comparación con los hombres (69,4%), lo que las hace más propensas al uso de medicamentos⁽³¹⁾.

Los antidepresivos fueron la clase de medicamentos más utilizados entre los estudiantes, siendo los ISRS el subgrupo más frecuente, de forma similar a lo descrito en otros estudios⁽³⁾. En cuanto a los principales psicofármacos utilizados, los resultados mostraron una mayor frecuencia de clorhidrato de sertralina, oxalato de escitalopram y clorhidrato de fluoxetina, alineándose con los hallazgos de otros trabajos nacionales e internacionales en estudiantes universitarios^(3,21,23,32,33). Según Martins de Oliveira *et al.* (2020)⁽³⁴⁾, el 60% de los estudiantes universitarios en Brasil ha experimentado o está experimentando ansiedad durante sus estudios de pregrado. Además, el 32% informó sufrir de insomnio, el 30% ha usado o está usando algún tipo de medicación psiquiátrica, el 20% experimenta tristeza persistente, el 10% sufre de miedo o pánico, el 6% ha tenido ideación suicida y el 4% ha tenido pensamientos suicidas. Estas condiciones de salud refuerzan la razón para el uso de antidepresivos, los cuales, además de tratar la depresión, también se han utilizado ampliamente para los trastornos de ansiedad y del sueño.

En cuanto a otros factores asociados al uso de medicamentos psicotrópicos, destacamos el acceso a seguro de salud privado. Esta relación concuerda con la Encuesta de Salud de Belo Horizonte, realizada en la Región Metropolitana de Belo Horizonte, en el estado de Minas Gerais de Brasil⁽³⁵⁾. La tenencia de un seguro de salud privado facilita el acceso a servicios de salud, especialmente consultas con especialistas, lo que contribuye a un mayor uso de medicamentos, en particular psicotrópicos, que no pueden adquirirse en farmacias sin receta médica^(21,35).

En lo que respecta a la insatisfacción con el rendimiento académico, el presente estudio mostró que los estudiantes que usaban medicamentos psicotrópicos presentaban una alta prevalencia de diagnóstico previo de depresión. La depresión es considerada una condición incapacitante que puede interferir negativamente en diversas esferas de la vida, incluido el rendimiento académico de los estudiantes⁽³⁾. Berchtold *et al.* encontraron que los estudiantes que usaban medicamentos psicotrópicos tenían un rendimiento académico más bajo, peor estado de salud y menor satisfacción con la vida en comparación con aquellos que no los usaban. Además, el estudio sugiere que la presión académica está relacionada con el uso de estas sustancias, ya que los usuarios de medicamentos informaron mayores dificultades académicas.

En cuanto a la relación entre el uso de drogas ilícitas y medicamentos psicotrópicos entre mujeres, consideramos que la sobrecarga de actividades, más común entre las muje-

res⁽³⁶⁾, junto con niveles más altos de estrés, ansiedad, síntomas depresivos y el consecuente uso de medicamentos para el sistema nervioso central, favorece la búsqueda de otras formas de alivio, como el uso de drogas ilícitas⁽³⁷⁾.

La relación entre el uso de sustancias ilícitas y la depresión y ansiedad es compleja. La investigación ha demostrado que el uso de sustancias ilícitas puede ser un factor que contribuye a la depresión y ansiedad, particularmente cuando se combina con otros factores como el estrés académico y la presión por el rendimiento⁽³⁸⁾. Además, la búsqueda de alivio de los síntomas de ansiedad y depresión puede llevar a los estudiantes a involucrarse en el consumo de sustancias, incluyendo alcohol, tabaco, drogas ilícitas y medicamentos prescritos⁽³⁹⁾.

Estudios recientes también encontraron una mayor prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad entre mujeres, lo que lleva al uso de medicamentos psicotrópicos, además de la dependencia de drogas ilícitas⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Aunque el consumo de drogas es más común entre los hombres jóvenes^(39,43,44), es posible que el uso de estas sustancias esté menos relacionado con condiciones de salud mental y, por lo tanto, con el uso de psicotrópicos en esta población.

Por el contrario, el consumo semanal de alcohol se relacionó con un menor uso de medicamentos psicotrópicos. El consumo de alcohol forma parte del entretenimiento cotidiano, facilitando la interacción social de los estudiantes. Esta interacción favorece el apoyo social entre ellos, reduciendo así las posibilidades de desarrollar síntomas depresivos y de ansiedad^(45,46), y la consecuente necesidad de psicotrópicos. En contraste, una mayor frecuencia y cantidad de consumo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de depresión^(46,47). Esta asociación no fue identificada en el presente estudio, pero puede estar relacionada con el hecho de que el grupo de no bebedores incluía exbebedores que dejaron de consumir debido a problemas de salud o a la necesidad de medicamentos psicotrópicos, lo que podría confundir la asociación. Un estudio en Suecia encontró que aquellos que consumían alcohol de forma ligera y moderada tenían menores probabilidades de desarrollar depresión, mientras que aquellos que no consumían o consumían en exceso presentaban una mayor probabilidad de depresión⁽⁴⁶⁾, lo que corrobora parcialmente los hallazgos de esta investigación.

Algunas limitaciones del presente estudio deben ser destacadas. Los datos fueron recolectados en línea y, aunque ampliamente divulgados, un cuestionario electrónico no permite una explicación detallada en el momento de la encuesta. En este sentido, el registro del nombre del medicamento puede estar sujeto a sesgo de memoria, a pesar de que esta población es considerada joven y con mayor capacidad de retener información. Además, la tasa de respuesta de esta encuesta (25,8%) fue menor que la observada en otros estudios con cuestionarios electrónicos⁽⁴⁸⁾. Asimismo, es importante destacar que, aunque los investigadores realizaron una revisión exhaustiva de los cuestionarios completados, exclu-

yendo duplicados, triplicados y respuestas de estudiantes de posgrado, entre otros, persiste el riesgo de que individuos no afiliados a los programas de pregrado de la universidad encuestada hayan completado el cuestionario. Por último, puede ocurrir sesgo de deseabilidad social en la investigación debido a la tendencia de los participantes a proporcionar respuestas socialmente aceptables, lo que podría distorsionar sus verdaderas opiniones y comportamiento⁽⁴⁹⁾. Como fortaleza se debe destacar que el presente estudio cuenta con un tamaño de muestra mayor que otras encuestas realizadas entre estudiantes de pregrado sobre el uso de medicamentos. Además, abarca todas las áreas y cursos de la UEL.

En conclusión, estos resultados destacan una alta frecuencia del uso de medicamentos psicotrópicos entre los estudiantes universitarios, especialmente entre las mujeres, así como entre los estudiantes con acceso a seguro de salud, con diagnóstico de depresión y diagnóstico de ansiedad, independientemente de su sexo. También se encontró que los estudiantes varones que reportaron insatisfacción con su rendimiento académico tenían una mayor frecuencia de uso de medicamentos psicoactivos. Entre los medicamentos consumidos, los antidepresivos, como los ISRS, se destacaron, lo que indica la importancia de investigar aspectos relacionados con la salud mental en esta población. Estos hallazgos demuestran los factores asociados con el uso de medicamentos psicotrópicos en los estudiantes, reconociendo a la universidad como un en-

torno de mayor susceptibilidad a problemas de salud mental, lo que genera una mayor necesidad de medicamentos para el sistema nervioso central. Esperamos que esta evidencia pueda respaldar acciones a nivel local, promoviendo no solo campañas de uso racional de medicamentos, sino también medidas para minimizar y ayudar a los estudiantes con el estrés causado por la vida académica.

Agradecimientos. Los autores agradecen al Centro de Escritura Académica de la UEL por la asistencia en la traducción al inglés y la edición del artículo.

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

Roles según CRediT. TFG: conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, curaduría de datos, redacción - borrador original. EG: conceptualización, metodología, validación, análisis formal, redacción - borrador original, supervisión. CMG: conceptualización, metodología, redacción - revisión y edición, administración del proyecto. RR: metodología, validación, investigación, curaduría de datos, redacción - revisión y edición. SMA: conceptualización, metodología, redacción - revisión y edición, administración del proyecto. JVR: metodología, investigación, curaduría de datos, redacción - revisión y edición.

Conflicto de interés. No se declara conflictos de interés relacionados con la publicación de este artículo.

Financiamiento. No se declara apoyo financiero relacionado con la publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nogueira MJ, Seabra P, Alves P, Teixeira D, Carvalho JC, Sequeira C. Predictors of positive mental health in higher education students. A cross-sectional predictive study. *Perspect Psychiatr Care*. 2022;58(4):2942–9. doi: [10.1111/ppc.13145](https://doi.org/10.1111/ppc.13145).
- Castaldelli-Maia JM, Lewis T, Marques dos Santos N, Picon F, Kadhum M, Farrell SM, *et al.* Stressors, psychological distress, and mental health problems amongst Brazilian medical students. *Int Rev Psychiatry*. 2019;31(7–8):603–7. doi: [10.1080/09540261.2019.1669335](https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1669335).
- Sheldon E, Simmonds-Buckley M, Bone C, Mascarenhas T, Chan N, Wincott M, *et al.* Prevalence and risk factors for mental health problems in university undergraduate students: A systematic review with meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;287:282–92. doi: [10.1016/j.jad.2021.03.054](https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.054).
- Beroíza-Valenzuela F. The challenges of mental health in Chilean university students. *Front Public Heal*. 2024;12:1297402. doi: [10.3389/fpubh.2024.1297402](https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1297402).
- Lima AMS, Leal R, Fernandes dos Santos V, Leal L, Rocha A, Silva E, *et al.* Prevalência da Depressão nos Acadêmicos da Área de Saúde. *Psicol Ciênc Prof*. 2019;39:e187530. doi: [10.1590/1982-3703003187530](https://doi.org/10.1590/1982-3703003187530).
- Pacheco JPG, Giacomini HT, Tam WW, Ribeiro TB, Arab C, Bezerra IM, *et al.* Mental health problems among medical students in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiquiatr*. 2017;39(4):369–78. doi: [10.1590/1516-4446-2017-2223](https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2223).
- Bojanić I, Sund ER, Bjerkeset O, Sivertsen B, Sletvold H. Psychological Distress and Use of Psychotropic Drugs Among University Students—the SHoT Study, Norway. *Front Psychiatry*. 2021;12:17955. doi: [10.3389/fpsy.2021.717955](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.717955).
- Fond G, Bourbon A, Boucekine M, Messiaen M, Barrow V, Auquier P, *et al.* First-year French medical students consume antidepressants and anxiolytics while second-years consume non-medical drugs. *J Affect Disord*. 2020;265:71–6. doi: [10.1016/j.jad.2020.01.035](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.035).
- Sobral de Luna I, Augusta Grigoli Dominato A, Ferrari F, Lobo da Costa A, Christhinie Pires A, da Silva Ximenes G. Consumo de psicofármacos entre alunos de medicina do primeiro e sexto ano de uma universidade do estado de São Paulo. *Colloq Vitae*. 2018;10(1):22–8. doi: [10.5747/cv.2018.v10.n1.v216](https://doi.org/10.5747/cv.2018.v10.n1.v216).
- Fasanella NA, Custódio CG, Cabo JS, Andrade GS, Almeida FA, Pavan MV. Use of prescribed psychotropic drugs among medical students and associated factors: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2022;140(5):697–704. doi: [10.1590/1516-3180.2021.0566.R2.05012022](https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0566.R2.05012022).
- Scheifes A, Walraven S, Stolker JJ, Nijman HLL, Egberts TCG, Heerdink ER. Adverse events and the relation with quality of life in adults with intellectual disability and challenging behaviour using psychotropic drugs. *Res Dev Disabil*. 2016;49–50:13–21. doi: [10.1016/j.ridd.2015.11.017](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.11.017).
- SenthilKumar G, Mathieu NM, Freed JK, Sigmund CD, Gutterman DD. Addressing the decline in graduate students' mental well-being. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2023;325(4):H882–7. doi: [10.1152/ajpheart.00466.2023](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00466.2023).
- Bacigalupe A, Martín U. Gender inequalities in depression/anxiety and the consumption of psychotropic drugs: are we medicalising women's mental health?. *Scand J Public Health*. 2021;49(3):317–24. doi: [10.1177/1403494820944736](https://doi.org/10.1177/1403494820944736).
- Quintana MI, Andreoli SB, Peluffo MP, Ribeiro WS, Feijo MM, Bressan RA, *et al.* Psychotropic drug use in São Paulo, Brazil: an epidemiological survey. *PLoS One*. 2015; 10(8):e0135059. doi: [10.1371/journal.pone.0135059](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135059).
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, *et al.* Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting

- observational studies. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):573–7. doi: [10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010](https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010).
16. Frazon AG. Síndrome de burnout e o consumo de álcool e de substâncias ilícitas por estudantes universitários [Tese]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2021. 184 p.
 17. World Health Organization. ATC/DDD Index 2022. Geneva: OMS; 2022. [cited 2023 Sept 21]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
 18. Liu Y, Zhang N, Bao G, Huang Y, Ji B, Wu Y, *et al.* Predictors of depressive symptoms in college students: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Affect Disord.* 2019;244:196–208. doi: [10.1016/j.jad.2018.10.084](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.084).
 19. Bacigalupe A, Martín U. Gender inequalities in depression/anxiety and the consumption of psychotropic drugs: Are we medicalising women's mental health?. *Scand J Public Health.* 2021;49(3):317–324. doi: [10.1177/1403494820944736](https://doi.org/10.1177/1403494820944736).
 20. Santos LH, Silveira MM. Uso de psicofármacos por estudantes de psicologia. *Cad Bras Saúde Mental.* 2019;11(29):1–12. doi: [10.5007/cbsm.v11i29.69801](https://doi.org/10.5007/cbsm.v11i29.69801).
 21. Câmara H, Rocha C, Balteiro J. Grau de conhecimento e consumo de psicofármacos dos alunos da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra. *Rev Port Saude Publica.* 2011;29(2):173–9. doi: [10.1016/S0870-9025\(11\)70021-9](https://doi.org/10.1016/S0870-9025(11)70021-9).
 22. Berchtold A, Genre N, Panese F. Uses of psychotropic drugs by university students in Switzerland. *PLoS One.* 2024;19(6):e0305392. doi: [10.1371/journal.pone.0305392](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305392)
 23. Marchi KC, Bárbaro AM, Miasso AI, Tirapelli CR. Ansiedade e consumo de ansiolíticos entre estudantes de enfermagem de uma universidade pública. *Rev Eletr Enf.* 2013;15(3):731–9. doi: [10.5216/ree.v15i3.18924](https://doi.org/10.5216/ree.v15i3.18924).
 24. Istilli PT, Miasso AI, Padovan CM, Crippa JA, Tirapelli CR. Antidepressants: knowledge and use among nursing students. *Rev Lat-Am Enfermagem.* 2010;18(3):421–8. doi: [10.1590/S0104-11692010000300018](https://doi.org/10.1590/S0104-11692010000300018).
 25. Souza GCRM, Vasques JS, Rodrigues LAC, Komatsu AV, Silva JL, Maniglia FP. Uso de ansiolíticos e antidepressivos entre estudantes de medicina de uma universidade. *Psico.* 2022;53(1):e38105. doi: [10.15448/1980-8623.2022.1.38105](https://doi.org/10.15448/1980-8623.2022.1.38105).
 26. Bielli A, Bacci P, Bruno G, Calisto N. Cambiar para que todo siga igual: mujeres y psicofármacos en Uruguay. *Rev Estud Fem.* 2023;31(1):e93197. doi: [10.1590/1806-9584-2023v31n193197](https://doi.org/10.1590/1806-9584-2023v31n193197).
 27. Lun KWC, Chan CK, Ip PKY, Ma SYK, Tsai WW, Wong CS, *et al.* Depression and anxiety among university students in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2018;24(5):466–72. doi: [10.12809/hkmj176915](https://doi.org/10.12809/hkmj176915).
 28. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(5):429–36. doi: [10.3109/09540261.2010.492391](https://doi.org/10.3109/09540261.2010.492391).
 29. Ribeiro AG, da Cruz LP, Marchi KC, Tirapelli CR, Miasso AI. Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. *Ciênc Saude Coletiva.* 2014;19(6):1825–33. doi: [10.1590/1413-81232014196.06332013](https://doi.org/10.1590/1413-81232014196.06332013).
 30. Assem-Hilger E, Jungwirth S, Weissgram S, Kirchmeyr W, Fischer P, Barnas C. Benzodiazepine use in the elderly: An indicator for inappropriately treated geriatric depression?. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24(6):563–9. doi: [10.1002/gps.2155](https://doi.org/10.1002/gps.2155).
 31. Szwarcwald CL, Stopa SR, Damacena GN, Almeida WS, Souza Júnior PRB, Vieira MLFP, *et al.* Changes in the pattern of health services use in Brazil between 2013 and 2019. *Health Journal.* *Ciênc Saude Coletiva.* 2021;26(suppl1):2515–28. doi: [10.1590/1413-81232021266.1.43482020](https://doi.org/10.1590/1413-81232021266.1.43482020).
 32. Berrouet Mejía MC, Lince Restrepo M, Restrepo Bernal D. Actitudes, conocimientos y prácticas frente a la automedicación con productos herbales y psicofármacos en estudiantes de medicina de Medellín-Colombia. *Med UPB.* 2018;37(1):17–24. doi: [10.18566/medupb.v37n1.a03](https://doi.org/10.18566/medupb.v37n1.a03).
 33. Telles Filho PCP, Pereira Júnior AC. Antidepressivos: Consumo, Orientação e Conhecimento Entre Acadêmicos De Enfermagem. *Rev Enferm Cent O Min.* 2013;3(3):829–36. doi: [10.19175/recom.v0i0.411](https://doi.org/10.19175/recom.v0i0.411).
 34. Martins de Oliveira L, Pereira de Menezes Filho AC, Porfiro CA. Uso da *Passiflora incarnata* L. no tratamento alternativo do transtorno de ansiedade generalizada. *Rev Soc Dev.* 2020;9(11):e2349119487. doi: [10.33448/rsd-v9i11.9487](https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9487).
 35. Abi-Ackel MM, Lima-Costa MF, Castro-Costa E, Loyola Filho AI. Uso de psicofármacos entre idosos residentes em comunidade: prevalência e fatores associados. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(1):57–69. doi: [10.1590/1980-5497201700010005](https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010005).
 36. Deus MD, Schmitz MES, Vieira ML. Família, gênero e jornada de trabalho: uma revisão sistemática de literatura. *Gerais, Rev Interinst Psicol.* 2021;14(1):1–28. doi: [10.36298/gerais202114e15805](https://doi.org/10.36298/gerais202114e15805).
 37. Campo-Arias A, Suárez-Colorado YP, Caballero-Domínguez CC. Asociación entre el consumo de Cannabis y el riesgo de suicidio en adolescentes escolarizados de Santa Marta, Colombia. *Biomed.* 2020;40(3):569–77. doi: [10.7705/biomedica.4988](https://doi.org/10.7705/biomedica.4988).
 38. Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, Bradley Segal J, Peluso MJ, Guille C, *et al.* Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(21):2214–36. doi: [10.1001/jama.2016.17324](https://doi.org/10.1001/jama.2016.17324).
 39. Candido FJ, Souza R, Stumpf MA, Fernandes LG, Veiga R, Santin M, *et al.* The use of drugs and medical students: A literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2018;64(5):462–8. doi: [10.1590/1806-9282.64.05.462](https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.05.462).
 40. Rabiee R, Lundin A, Agardh E, Hensing G, Allebeck P, Danielsson AK. Cannabis use and the risk of anxiety and depression in women: A comparison of three Swedish cohorts. *Drug Alcohol Depend.* 2020;216:108332. doi: [10.1016/j.drugalcdep.2020.108332](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108332).
 41. Tovani JBE, Santi LJ, Trindade EV. Use of psychotropic drugs by students from the health area: a comparative and qualitative analysis. *Rev Bras Educ Med.* 2021;45(3):1–10. doi: [10.1590/1981-5271v45.3-20200485.ING](https://doi.org/10.1590/1981-5271v45.3-20200485.ING).
 42. Wang K, Liu Y, Ouedraogo Y, Wang N, Xie X, Xu C, *et al.* Principal component analysis of early alcohol, drug and tobacco use with major depressive disorder in US adults. *J Psychiatr Res.* 2018;100:113–20. doi: [10.1016/j.jpsychires.2018.02.022](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.02.022).
 43. Amin-Esmaeili M, Rahimi-Movaghar A, Sharifi V, Hajebi A, Radgoodarzi R, Mojtabei R, *et al.* Epidemiology of illicit drug use disorders in Iran: prevalence, correlates, comorbidity and service utilization results from the Iranian Mental Health Survey. *Addiction.* 2016;111(10):1836–47. doi: [10.1111/add.13453](https://doi.org/10.1111/add.13453).
 44. Raposo JCDS, Costa ACQ, Valença PAM, Zarzar PM, Diniz AS, Colares V, *et al.* Binge drinking and illicit drug use among adolescent students. *Rev Saude Publica.* 2017;51:83. doi: [10.11606/S1518-8787.2017051006863](https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051006863).
 45. Bhatti AB, Haq AU. The pathophysiology of perceived social isolation: effects on health and mortality. *Cureus.* 2017;9(1):e994. doi: [10.7759/cureus.994](https://doi.org/10.7759/cureus.994).
 46. Gémes K, Forsell Y, Janszky I, László KD, Lundin A, Ponce De Leon A, *et al.* Moderate alcohol consumption and depression – a longitudinal population-based study in Sweden. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139(6):526–35. doi: [10.1111/acps.13034](https://doi.org/10.1111/acps.13034).
 47. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Tolstrup JS, Nordestgaard BG. Increased alcohol consumption as a cause of alcoholism, without similar evidence for depression: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2015;44(2):526–39. doi: [10.1093/ije/dyu220](https://doi.org/10.1093/ije/dyu220).
 48. Blumenberg C, Barros AJD. Response rate differences between web and alternative data collection methods for public health research: a systematic review of the literature. *Int J Public Health.* 2018;63(6):765–73. doi: [10.1007/s00038-018-1108-4](https://doi.org/10.1007/s00038-018-1108-4).
 49. Bispo Júnior JP. Social desirability bias in qualitative health research. *Rev Saude Publica.* 2022;56:101. doi: [10.11606/s1518-8787.2022056004164](https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004164).

ARTÍCULO ORIGINAL

RÁPIDA PROPAGACIÓN DEL GENOTIPO EMERGENTE COSMOPOLITA DEL VIRUS DENGUE SEROTIPO 2, Y EXPANSIÓN DEL GENOTIPO V DE DENGUE SEROTIPO 1 EN EL PERÚ

Henri Bailon^{1,a}, Víctor Jimenez^{1,a}, Marco Galarza^{1,b}, Princesa Medrano^{1,b}, Orson Mestanza^{1,b}, Dana Figueroa^{2,b}, Wendy Lizarraga^{1,b}, Iris Silva^{1,b}, Luren Sevilla^{1,b}, Verónica Hurtado^{1,b}, Vanessa Izarra^{1,b}, Carlos Padilla^{1,b}, Luis Barcena^{1,b}, Omar Caceres^{3,b}, Susy Merino^{2,c}, Adolfo Marcelo^{2,b}, Nora Ruiz^{3,b}, Hapuarachchige Chanditha Hapuarachchi^{4,d}, César Cabezas Sánchez^{5,e}, María P. García^{2,c}

¹ Área de Innovación y Desarrollo (Equipo de Vigilancia Genómica), Centro Nacional de Salud Pública (CNSP), Instituto Nacional de Salud (INS), Lima, Perú.

² Laboratorio Nacional de Referencia de Enfermedades Metaxénicas y Zoonosis Virales, CNSP-INS, Lima, Perú.

³ Laboratorio Nacional de Referencia de Virus Inmunoprevenibles, CNSP-INS, Lima, Perú.

⁴ División de Microbiología y Epidemiología Molecular, Instituto de Salud Medioambiental, Agencia Nacional de Medio Ambiente, Singapur.

⁵ Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

^a Biólogo, magíster en Ciencias; ^b biólogo; ^c tecnólogo médico; ^d médico cirujano, doctor en Filosofía, PhD en Parasitología Médica; ^e médico cirujano, magíster en Medicina.

RESUMEN

Objetivos. En el presente estudio se evaluó la prevalencia y distribución del genotipo V del virus del dengue serotipo 1 (DENV-1) y del genotipo cosmopolita serotipo 2 (DENV-2) en Perú entre los años 2019 y 2022. **Materiales y métodos.** La región del gen de la envoltura (E) se amplificó a partir de 79 muestras de suero mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se secuenció mediante tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS). Las secuencias obtenidas se analizaron posteriormente mediante herramientas bioinformáticas. **Resultados.** El estudio generó secuencias del gen de la envoltura de los serotipos DENV-1 y DENV-2. Nuestro estudio reveló una rápida dispersión y amplia distribución del genotipo cosmopolita DENV-2 en diversas regiones del Perú en 2022, así como la propagación del genotipo V DENV-1 a nuevas regiones peruanas, junto con el genotipo cosmopolita DENV-2. **Conclusiones.** Nuestros hallazgos sugieren la urgente necesidad de fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica y genómica para conocer y controlar la expansión de los genotipos circulantes del DENV en Perú. Esto permitirá una respuesta más rápida, a la vez que el monitoreo de su potencial diseminación a otros países de las Américas.

Palabras clave: Perú; Virus del Dengue; Genotipo; Serotipo; DENV-1; DENV-2 (fuente: DeCS BIREME).

RAPID SPREAD OF THE EMERGING COSMOPOLITAN GENOTYPE OF DENGUE VIRUS SEROTYPE 2, AND EXPANSION OF DENGUE VIRUS SEROTYPE 1 GENOTYPE V IN PERU

ABSTRACT

Objectives. This study aimed to evaluate the prevalence and distribution of dengue virus genotype V serotype 1 (DENV-1) and cosmopolitan genotype serotype 2 (DENV-2) in Peru between 2019 and 2022. **Materials and methods.** The envelope (E) gene region was amplified from 79 serum samples by polymerase chain reaction (PCR) and sequenced by next-generation sequencing (NGS) technology. The obtained sequences were subsequently analyzed with bioinformatics tools. **Results.** The study generated envelope gene sequences of DENV-1 and DENV-2 serotypes. Our study revealed a rapid dispersal and wide distribution of the cosmopolitan DENV-2 genotype in several regions of Peru in 2022, as well as the spread of DENV-1 genotype V to new Peruvian regions, along with the cosmopolitan DENV-2 genotype. **Conclusions.** Our findings suggest the urgent need to strengthen epidemiological and genomic surveillance systems to understand and control the spread of circulating DENV genotypes in Peru. This will allow a more rapid response, as well as the monitoring of its potential dissemination to other countries in the Americas.

Keywords: Peru; Dengue Virus; Genotype; E-glycoprotein, Dengue virus type 1, E-glycoprotein, Dengue virus type 2 (source: MeSH NLM).

Citar como. Bailon H, Jimenez V, Galarza M, Medrano P, Mestanza O, Lizarraga W, *et al.* Rápida propagación del genotipo emergente cosmopolita del virus dengue serotipo 2, y expansión del genotipo V de dengue serotipo 1 en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):375-84. doi: 10.17843/rpmesp.2024.414.13898.

Correspondencia. M.Sc. Henri Bailon; hbailon@ins.gob.pe

Recibido. 30/04/2024

Aprobado. 06/11/2024

En línea. 02/12/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

El virus del dengue (DENV) es un virus ARN perteneciente a la familia Flaviviridae e incluye cuatro serotipos, DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. El DENV causa una enfermedad febril (fiebre del dengue) y es clasificada como sin signo de alarma y grave, y en ciertos casos puede ser mortal. La infección por un serotipo concreto del DENV sólo provoca inmunidad de por vida contra ese serotipo específico, lo que deja el riesgo de reinfección por otro serotipo. Se sabe que estas infecciones secundarias por DENV son más graves que las infecciones primarias ⁽¹⁾.

Los países de América Central y del Sur, así como los del Caribe, registran anualmente una elevada carga de dengue, que ha ido en aumento a lo largo de los años.

El dengue es de gran importancia para la salud pública desde que se notificó en Perú en la década de 1990 ⁽²⁾. La incidencia del dengue en Perú ha aumentado a lo largo de los años debido a la presencia de *Aedes aegypti*, el principal vector del DENV. Los cuatro serotipos del DENV han estado presentes en Perú desde su aparición. Sin embargo, la ocurrencia y prevalencia de serotipos específicos y sus genotipos asociados han variado con el tiempo.

Perú tiene la segunda carga más alta de dengue en las Américas, después de Brasil. En 2022, se notificaron 47,656 casos, de los cuales el 87,4% fue dengue sin signos de alarma, el 12,3% fue dengue con signos de alarma y el 0,3% fue dengue grave, lo que provocó un total de 65 muertes. En comparación, el país notificó 21.407 casos con una tasa de incidencia de 64,17 casos por 100.000 habitantes durante el mismo período en 2021 ⁽³⁾. El mayor número de casos notificados en 2022 se produjo en las regiones peruanas de Loreto, Ica, Ucayali, Cusco, Cajamarca, San Martín, Lambayeque, Madre de Dios, Huánuco, Ancash y Junín ⁽⁴⁾.

La ecología, el clima y la biodiversidad de Perú proporcionan un entorno propicio para la reproducción del *Aedes aegypti*. La omnipresencia de tales hábitats ha propiciado una mayor dispersión del vector. Entre los cuatro serotipos del DENV, el DENV-1 (en particular el genotipo V) ha sido el más frecuentemente notificado en varios departamentos de Perú, con casos notificados en Iquitos desde la década de 1990, y el DENV-2 (genotipo americano) se introdujo en Perú posteriormente. El genotipo americano/asiático del DENV-2 (linaje II) emergió a finales del 2010 en Perú, causando muchos brotes y una epidemia por dengue a nivel nacional ⁽⁴⁾. El genotipo cosmopolita del DENV-2 se reportó por primera vez en el Perú durante un brote en 2019 ⁽⁵⁾. Posteriormente se propagó a diferentes departamentos, incluidos Piura, Lambayeque, Ica, Madre de Dios, Ancash, Cajamarca, San Martín, Loreto, Huánuco y Ucayali, en 2022 ⁽⁶⁾. En 2021, Brasil también notificó un caso infectado con el genotipo cosmopolita del DENV-2, lo que indica su probable propagación a otros países vecinos ⁽⁷⁾. En consecuencia, se aconsejó a los países de la región que intensifiquen sus esfuerzos de vigilancia genómica.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. El estudio busca analizar la prevalencia y distribución de los genotipos V del virus del dengue tipo 1 (DENV-1) y del genotipo cosmopolita DENV-2 en Perú, con el fin de entender su expansión en diferentes regiones; ya que estos virus pueden ocasionar importantes brotes en el país.

Principales hallazgos. Se observó una rápida dispersión y amplia distribución del genotipo cosmopolita DENV-2 en Perú en 2022, tras su introducción inicial en 2019. El genotipo V de DENV-1, presente en Perú desde la década de 1990, actualmente se ha expandido a nuevas regiones peruanas, luego de estar restringido anteriormente a zonas rurales y de selva en el norte del país.

Implicancias. Los resultados resaltan la urgente necesidad de reforzar los sistemas de vigilancia epidemiológica y genómica para monitorear y controlar la propagación de estos genotipos en Perú, permitiendo una respuesta más rápida y controlando su potencial diseminación a otras regiones de las Américas.

Por lo tanto, es crucial contar con una vigilancia eficaz del DENV en Perú para monitorear la propagación de nuevos genotipos circulantes, como el genotipo cosmopolita. Esto se debe a que su rápida dispersión geográfica se ha relacionado con un aumento en el número de casos de dengue. El presente estudio tuvo como objetivo identificar la prevalencia y distribución del genotipo V del DENV-1 y del genotipo cosmopolita del DENV-2 en Perú utilizando tecnología de secuenciación de próxima generación (NGS) y análisis filogenéticos basados en el gen de la envoltura. En este estudio, revelamos una expansión del genotipo V del DENV-1 preexistente en Perú y una rápida propagación del genotipo cosmopolita del DENV-2 en 2022 a diferentes regiones de Perú, tras su introducción en 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS

Datos de la muestra

El estudio analizó 79 muestras positivas para dengue, recogidas en Perú por el Instituto Nacional de Salud como parte del diagnóstico y vigilancia de los arbovirus de las enfermedades metaxénicas virales. Además, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Perú proporcionó información epidemiológica sobre los serotipos circulantes de DENV de 2019 a 2022.

Extracción de material genético y secuenciación

El ARN viral se extrajo del suero humano utilizando el kit de purificación de ADN/ARN viral MagaBio plus III (BioFlux) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. Posteriormente, el gen de la envoltura del DENV (gen E) se ampli-

ficó mediante la tecnología de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR) utilizando el kit Superscript III Platinum one-step RT-PCR (Invitrogen™) y los cebadores o primers específicos. Los productos amplificados se purificaron con el kit Mag-Bind Total Pure NGS (Omega Bio-Tek) y se secuenciaron con el kit Nextera XT (Illumina) en el secuenciador genómico MiSeq (Illumina).

Procesamiento de datos de secuencias y análisis filogenético

La calidad de lectura de las secuencias se evaluó mediante la herramienta FASTQC v.0.11.9 (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>). A continuación, las secuencias de buena calidad (valor de calidad Q superior a 20) se ensamblaron con la secuencia del gen E de la referencia del NCBI de DENV-1 (NC_001477.1) y DENV-2 (NC_001474.2) utilizando los programas BWA v.0.0.17, samtools v.1.14 e IVAR v.1.3.1. El editor Aliview v.1.28 y el visor integrador de genómica (IGV) v.2.16.0 se utilizaron para curar manualmente las secuencias consenso.

Para el análisis filogenético, se recuperaron las secuencias completas del gen E del DENV-1⁽⁸⁾ (n=1.338) y del DENV-2 (n=1.521) de la base de datos de virus del NCBI. Además, también se incluyeron 14 muestras positivas de DENV-2 recogidas durante los brotes de dengue de diciembre de 2019 y enero de 2020 en Perú. Se utilizó el programa MAFFT v7.475 para realizar el alineamiento múltiple de secuencias. Para realizar los análisis filogenéticos se utilizó el método de Máxima Verosimilitud (ML), implementado en el programa RAxML v8.2.10. El árbol ML resultante se visualizó con Microreact (<https://microreact.org/>).

Análisis bayesianos

Filogenia bayesiana

Se construyó una filogenia bayesiana a escala temporal para el DENV-2 utilizando el paquete de software Bayesian Evolutionary Analysis by Sampling Trees (BEAST) v1.10.4⁽⁹⁾. El conjunto de datos consistió en 202 secuencias completas del gen E del DENV-2, incluyendo 125 secuencias peruanas y 77 secuencias globales recuperadas de la base de datos del NCBI. La señal temporal del conjunto de datos final para cada serotipo se comprobó utilizando TempEst versión 1.5.3⁽¹⁰⁾. Se utilizó el programa jModelTest⁽¹¹⁾ para determinar que el modelo de sustitución General Time Reversible (GTR+G4+I) era el que mejor se ajustaba. Para evitar asumir cualquier escenario demográfico particular, se utilizó un reloj relajado log normal no correlacionado y el previo Análisis bayesiano coalescente (*Bayesian Coalescent Skyline Plot*) (10 pasos) para construir el árbol escalado en el tiempo. El análisis Markov Chain Monte Carlo (MCMC)⁽¹²⁾ se ejecutó durante 100 millones de generaciones, con una muestra tomada cada 10.000 estados. Los archivos de registro de salida se visualizaron con Tracer v.1.5⁽¹³⁾. Se consideró que

un tamaño de muestreo efectivo (ESS) >200 era suficiente para la convergencia de los parámetros. El árbol de máxima credibilidad cladística (MCC) se construyó tras eliminar el primer 10% de todos los árboles (burn-in) utilizando TreeAnnotator v.1.7.4. El árbol MCC fue graficado en FigTree v.1.4.3 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>).

Estimaciones del tamaño efectivo de la población

La variación temporal del tamaño efectivo de la población (EPS) y los tiempos de divergencia se determinaron mediante el método bayesiano implementado en el software BEAST v1.10.4. Se realizaron dos ejecuciones MCMC independientes, cada una de 50 millones de generaciones con muestreos cada 5000 generaciones. Se utilizaron los parámetros a priori por defecto. El análisis bayesiano se calibró en el tiempo e incluyó el modelo skyline coalescent, así como los modelos de reloj molecular estricto y no correlacionado, y el modelo de sustitución GTR+I+G4. Para determinar la convergencia estadísticamente robusta, se utilizó TRACER v1.7.1 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/tracer/>), considerándose robustos los valores de ESS superiores a 200. Los datos restantes se combinaron en Log Combiner v1.10 tras un periodo de combustión del 10%. Se generó un árbol resumen con calibración temporal utilizando TreeAnnotator v.1.10 (<https://beast.community/treeannotator>) y se visualizó en FigTree v1.4.

Clasificación de linajes del genotipo cosmopolita DENV-2

La clasificación por linajes del genotipo cosmopolita se llevó a cabo construyendo un árbol filogenético Neighbour Joining utilizando el modelo de sustitución de parámetros Kimura-2 con parámetro gamma y sitios invariantes (Γ5 + I) en el paquete de software MEGA 7 (<https://academic.oup.com/mbe/article/33/7/1870/2579089>). El análisis comprendió 3.827 secuencias completas del gen E del genotipo cosmopolita DENV-2, incluidas las secuencias del estudio y las obtenidas de la base de datos del NCBI. El árbol se visualizó y anotó con FigTree v.1.4.3 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>).

Cuestiones éticas

El estudio no fue aprobado por un comité de ética porque los datos proceden de la actividad de vigilancia del laboratorio y no de una investigación específica. No obstante, los datos se han tratado de acuerdo con las normas y políticas de tratamiento de datos de la institución.

RESULTADOS

Los casos de dengue suelen aumentar en Perú durante las estaciones de primavera y verano de cada año. Según los datos del Centro Peruano de Control y Prevención de Enfermedades, el

mayor número de casos de dengue se produjo entre las semanas 14 y 18 de 2022 (material suplementario S1). Además, los gráficos acumulados muestran un aumento significativo de los casos de dengue a partir de 2019 (material suplementario S1).

Perú solo ha detectado DENV-1 (genotipo V) y DENV-2 (genotipos asiático-americano y cosmopolita) entre los cuatro serotipos de DENV desde 2019 (Tabla 1). La distribución geográfica y la composición por serotipos de las 79 muestras positivas para DENV analizadas en este estudio se resumen en la Tabla 2.

Los resultados de este estudio mostraron que el genotipo cosmopolita DENV-2 fue el más frecuente entre las muestras de estudio, representando el 63,3% de las muestras recogidas en las diferentes regiones de Perú. El genotipo cosmopolita DENV-2 causó el mayor número de casos en Lima, pero también se observó en otras regiones como Amazonas, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Huánuco, Junín, Loreto, Lambayeque, La Libertad, Madre de Dios, Pasco y Ucayali. Adicionalmente, el genotipo V del DENV-1 co-circuló en las regiones de Lima, Loreto, Cuzco, Ucayali, San Martín, Cajamarca y Lambayeque (Tabla 2 y figura 1).

En 2021, hubo más casos del genotipo cosmopolita DENV-2 que del genotipo V DENV-1 en las regiones de selva y montaña. Las regiones costeras notificaron pocos o ningún caso de estos dos genotipos. En 2022, ambos genotipos mostraron una mayor dispersión, con el genotipo cosmopolita DENV-2 expandiéndose más en las regiones de selva y montaña, y el genotipo V DENV-1 expandiéndose en las regiones costeras (Tabla 2). La carga de dengue en el Perú en 2022 fue impulsada tanto por el genotipo V del DENV-1 como por el genotipo cosmopolita del DENV-2, que se expandieron rápidamente en las regiones costeras peruanas en 2021 y 2022.

Las mutaciones no sinónimas en el gen E del genotipo cosmopolita DENV-2 incluyen: **M6I**; V15I; **Q52H**; **E71A**; F119L; **R120T**; **V129I**; V140A; **H149N**; T180I; N203S; P222S; **T226I**; S255P; V309A; D329E; I380V; **N390S**; V428M; F429L; **I462V**; **T478S** e I484V, siendo todas las mu-

Tabla 1. Introducción y circulación en distintas épocas de los serotipos/genotipos del DENV en el Perú.

Serotipo	Año de ingreso al Perú	Genotipos circulantes hasta el 2019	Genotipos circulantes hasta el 2022
DENV-1	1990	Genotipo III	Genotipo V
		Genotipo V	
DENV-2	2001/2010	América/Asia	Cosmopolita
	2019	América	
DENV-3	2001	Cosmopolita	
DENV-4	2001	India-Genotipo III	
		Indonesia-Genotipo II	

taciones resaltadas en negrita comunes a todas las secuencias (Material suplementario: Cod. de acceso GISAID y mutaciones DENV gen E).

Las secuencias del genotipo V del DENV-1 están genéticamente relacionadas con las de países de la región, como Ecuador, Colombia, Venezuela y México. Se observaron dos clados distintos dentro del genotipo V del DENV-1 de Perú. El clado dominante incluía muestras de casi todas las regiones peruanas, en particular de las regiones norte y centro, y estaba relacionado con secuencias de Ecuador (Figura 2A). El segundo cluster comprendía muestras de unas pocas regiones del sur del Perú (Figura 2B). La detección inicial del cluster dominante en Lima e Ica en 2021, antes de su aparición en otras regiones en 2022, sugirió una posible ruta de dispersión desde la costa central hacia las regiones del norte y sur del Perú. Del mismo modo, el cluster menos dominante se detectó por primera vez en la región central de Junín en 2021, antes de emerger en Cusco, Ancash, Ucayali y Puno (Figura 2B).

El genotipo V del DENV-1 presentaba las siguientes sustituciones de aminoácidos en el gen E : **D317N**; **N52D**; **T88A**; **I114L**; **T161I**; **K203E**; **I293T**; **M297V**; **S338L**; **S339T**; **A369T**; **V345L**; **T368A**; **I394L**; **I436V**; **T441I**; **K483E**; **I439V**; **I457V**; **I573T**; **S619T**; **A649T**; **I716V**; **I719V**; **V482I** y **M484I**, con las mutaciones resaltadas en negrita, siendo comunes en todas las muestras analizadas (Material suplementario S2).

Desde la primera aparición del DENV-2 en Perú, se han identificado tres genotipos: Americano, Asiático-Ame-

Tabla 2. Distribución de los 79 casos positivos de dengue incluidos en este estudio.

Departamento	Región	DENV1/V		DENV2/C	
		2021	2022	2021	2022
Piura	Costa	-	1	-	-
Lambayeque		-	2	-	1
Ancash		-	3	-	-
La Libertad		-	-	2	-
Lima		-	5	3	7
Ica		1	1	-	-
Cajamarca	Sierra	-	3	2	3
Huánuco		-	-	2	3
Junín		1	2	2	3
Pasco		-	-	1	-
Ayacucho		-	-	2	2
Puno		1	-	-	-
Cusco		-	1	1	3
Loreto	Selva	-	3	1	2
San Martín		1	-	1	-
Ucayali		2	2	-	2
Madre de Dios		-	-	2	1
Amazonas		-	-	4	

DENV1-V: Virus del dengue serotipo 1, genotipo V
 DENV2-C: Virus del dengue serotipo 2, genotipo cosmopolita

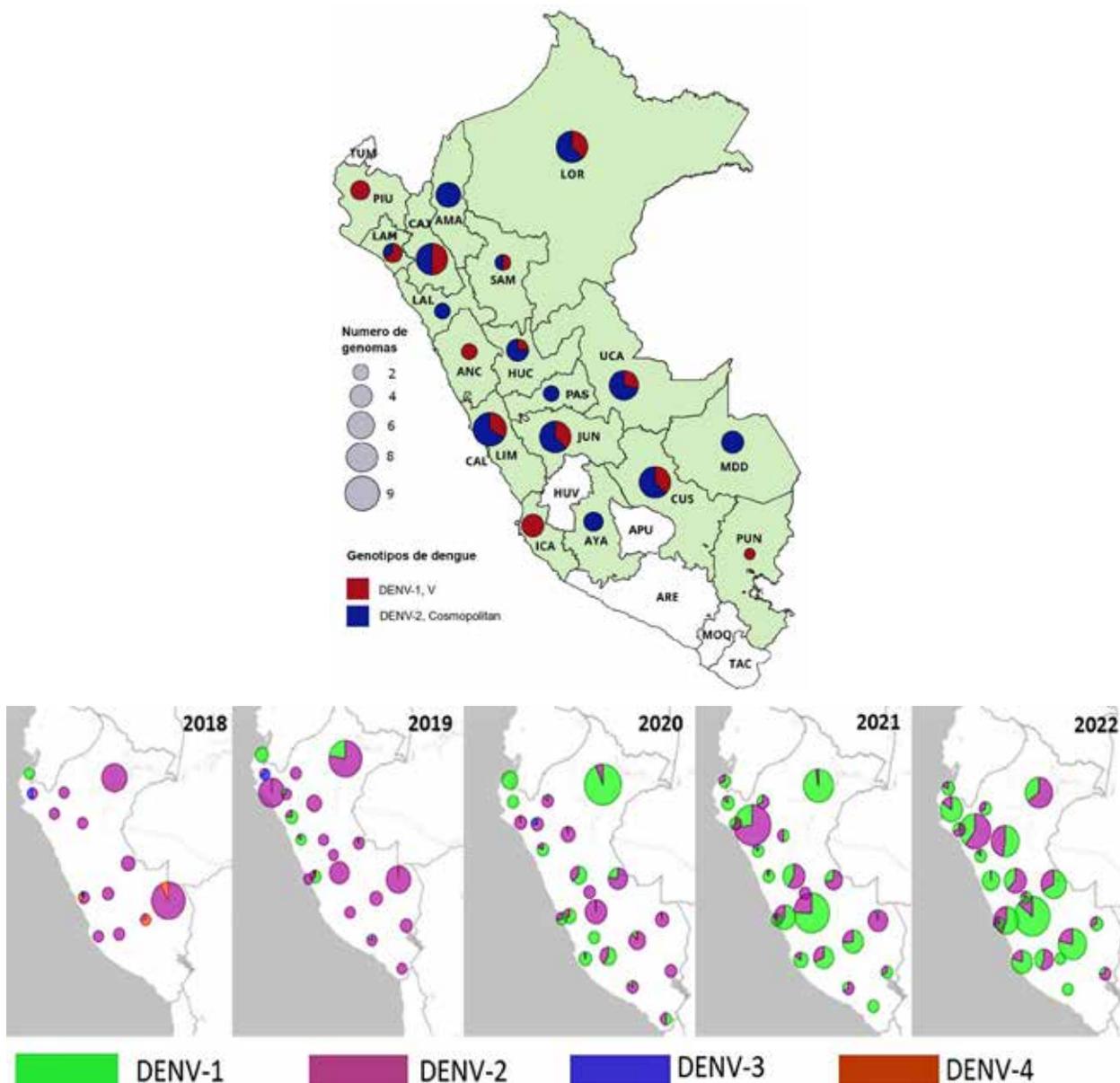


Figura 1. Frecuencia y distribución de infecciones por Dengue en el Perú por serotipo y genotipo del 2018 al 2022. El panel A muestra la frecuencia de infecciones por Dengue en Perú por serotipo y genotipo en 2022. La distribución de la frecuencia de cada serotipo está representada por un color diferente. El panel B muestra la distribución geográfica de DENV-1 (genotipo V) y DENV-2 (genotipo cosmopolita) en Perú durante el periodo 2018-2022.

ricano (AA) y Cosmopolita. El genotipo cosmopolita del DENV-2 que ha surgido recientemente en Perú está genéticamente relacionado con los notificados anteriormente en Bangladesh⁽⁵⁾. Los primeros casos del genotipo cosmopolita DENV-2 en Perú fueron reportados en diciembre de 2019 en las regiones de Madre de Dios, Puno y Cusco⁽⁵⁾. Estos casos también estaban genéticamente relacionados con los encontrados en Bangladesh. En 2021, se notificaron casos en Madre de Dios, Amazonas, Junín, Cajamarca, Pasco, Ucayali, Loreto, Cusco, Ayacucho, Huánuco y San Martín. El genotipo cosmopolita fue el único genotipo circulante del DENV-2 en todas las regiones del país en 2022 (Figura 3B).

Los hallazgos de nuestro estudio indicaron que el genotipo cosmopolita fue dominante después de 2019 para el serotipo 2; ya que el mayor número de casos de dengue fue causado por el genotipo cosmopolita en todas las regiones del Perú donde se presentaron casos en 2021 y 2022 (Figura 4).

Nuestro estudio reveló que el linaje 5 del genotipo cosmopolita fue el linaje DENV-2 dominante en 2021- 2022. Este hallazgo coincide con un reporte en Brasil en noviembre del año 2021⁽¹⁴⁾.

El análisis mediante el modelo Bayesiano de la línea del horizonte indicó un tamaño efectivo medio estable de la población del genotipo V del DENV-1 a largo plazo, con

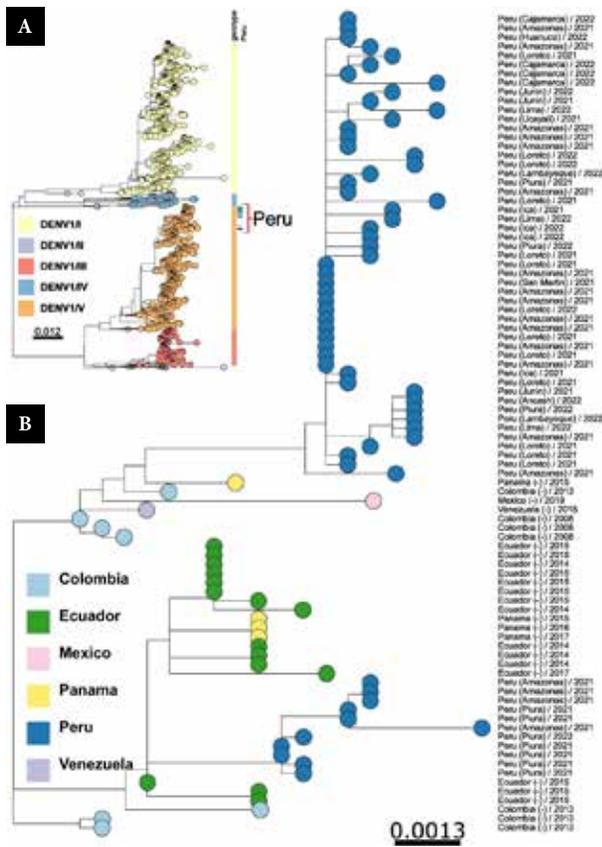


Figura 2. Árbol filogenético de máxima verosimilitud del DENV-1. El panel 3A muestra la filogenia global con las muestras peruanas resaltadas en barras azules y los genotipos mostrados en diferentes colores. El panel 3B muestra un subárbol filogenético detallado con las muestras peruanas representadas por círculos azules. Los cambios estimados por sitio están representados por escalas de barras horizontales.

un ligero aumento antes de 2020. Por otro lado, el tamaño efectivo de la población del genotipo cosmopolita DENV-2 mostró un rápido aumento tras su aparición en Perú en 2019 (material suplementario S3).

DISCUSIÓN

Este estudio evidencia la rápida propagación del genotipo cosmopolita del virus del dengue serotipo 2 (DENV-2) y la expansión del genotipo V del serotipo 1 (DENV-1) en Perú entre 2019 y 2022. Desde su introducción en 2019, el genotipo cosmopolita de DENV-2 ha predominado en diversas regiones, extendiéndose rápidamente y reemplazando genotipos previos como el asiático americano. Asimismo, la circulación del DENV-1 genotipo V, presente desde la década de 1990 en zonas selváticas y rurales, también mostró un patrón de expansión hacia nuevas áreas. Estos hallazgos resaltan la necesidad urgente de fortalecer la vigilancia epidemiológica y genómica para controlar la diseminación de estos genotipos y evaluar su potencial de propagación en las Américas.

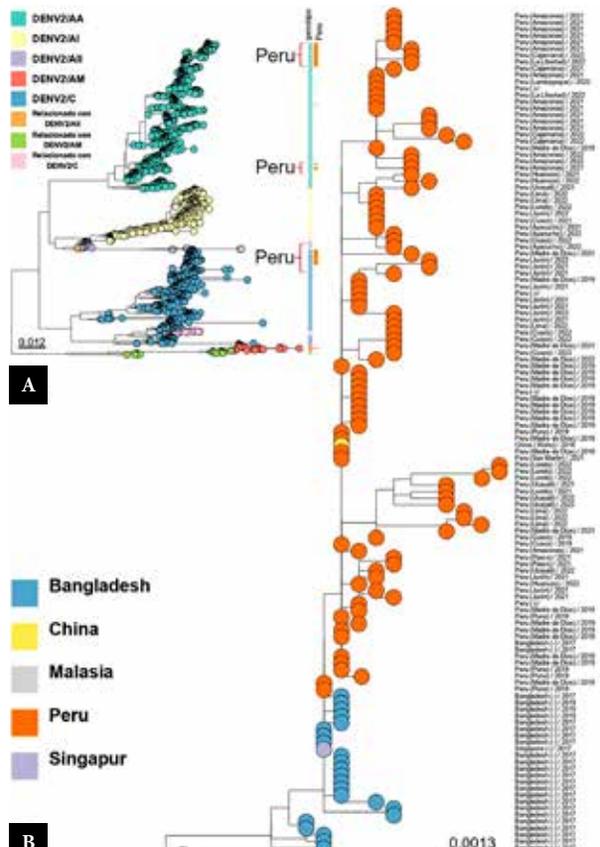


Figura 3. Árbol filogenético de máxima verosimilitud del DENV-2. El panel A muestra la filogenia global con las muestras peruanas resaltadas en barras naranjas y los genotipos mostrados en diferentes colores. El panel B muestra un subárbol filogenético detallado con las muestras peruanas en círculos naranjas. Los cambios estimados por sitio están representados por escalas de barras horizontales.

El dengue es endémico en Perú desde hace varios años y afecta a casi todas las regiones del país. La transmisión del DENV se ve favorecida por diversos factores, como la temperatura, las precipitaciones, la distribución de los mosquitos vectores, los depósitos de agua y las malas condiciones de vivienda⁽¹⁵⁾. Las diferentes regiones del Perú albergan una gran variedad de mosquitos; siendo la especie más prevalente *Aedes aegypti*, así como algunas especies de los géneros *Anopheles* y *Culex*, que se encuentran principalmente en las regiones boscosas⁽¹⁶⁾.

El serotipo 1 del virus del dengue se identificó por primera vez en 1990, y sus genotipos III y V han estado circulando desde 2019 hasta 2022⁽¹⁷⁾. El 2010 emergió el DENV 2 genotipo asiático americano linaje II y se dispersó rápidamente por muchas ciudades amazónicas y otras regiones del Perú, desplazando al serotipo predominante en esas áreas amazónicas que era DENV-4; desplazando además al DENV -2 genotipo americano asiático linaje I, pero que presentaba pocos casos^(18, 19).

A pesar de su gran importancia para la salud pública, el dengue ha recibido menos prioridad desde 2019 debido

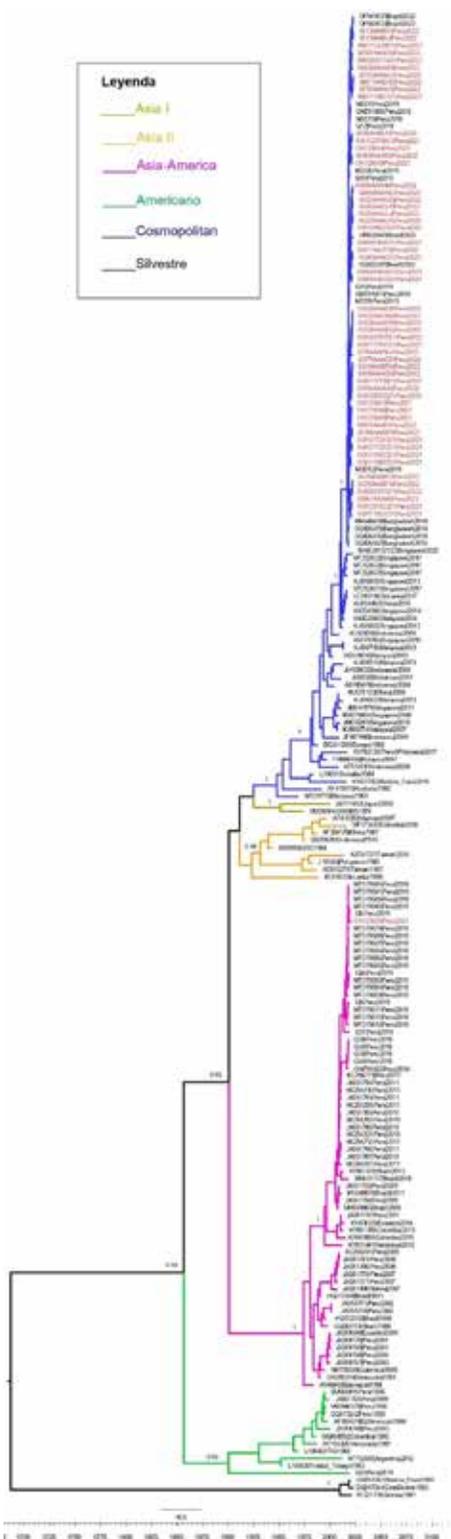


Figura 4. Dominancia de los genotipos de DENV-2 en Perú antes y después de 2019. El árbol escalado en el tiempo se construyó utilizando el paquete de software BEAST 1.10.4, empleando un modelo general de sustitución reversible en el tiempo (GTR+G4+I), un modelo de reloj relajado no correlacionado lognormal, y un árbol skyline bayesiano a priori. La longitud de la cadena Markov Chain Monte Carlo fue de 100 millones, con árboles muestreados cada 10.000 iteraciones. Los análisis incluyeron 202 secuencias completas del gen de la envoltura.

a la gran atención y recursos dedicados al COVID-19. Esto coincidió con la aparición y amplia dispersión del genotipo cosmopolita DENV-2, junto con el genotipo V DENV-1 en Perú. El estudio reveló que el linaje 5 del genotipo cosmopolita ha estado presente en Perú desde 2019. Este linaje también se ha detectado en Brasil, lo que indica su posterior propagación a otros países sudamericanos ⁽²⁰⁾.

El análisis bayesiano indicó un tamaño de población efectivo medio estable para el genotipo V del DENV-1 durante un largo periodo de tiempo, en contraste con el rápido aumento del tamaño de la población efectiva del genotipo cosmopolita, tras su aparición en 2019. Se requieren investigaciones adicionales para determinar si la mayor tasa de expansión del genotipo cosmopolita se debe a una mayor ventaja de aptitud en comparación con el genotipo americano/asiático preexistente y el genotipo V de DENV-1. Esto ayudará a determinar el potencial epidémico del genotipo cosmopolita de DENV-2 en Perú. Además de su potencial epidémico, la aparición de un nuevo genotipo también puede dar lugar a cambios en la gravedad de los casos clínicos. En ello pueden influir las comorbilidades, el estado de la infección, la exposición de la población a diferentes serotipos, la variabilidad genética, la edad del paciente, la accesibilidad a los servicios y la experiencia y calidad del manejo clínico de los pacientes ^(21,22).

Nuestro estudio mostró que el genotipo cosmopolita DENV-2 tuvo una amplia distribución geográfica durante el verano de 2022, lo que indica su rápida propagación desde el primer reporte de unos pocos casos en diciembre de 2019 ⁽⁵⁾. Dada la historia natural de las epidemias de dengue en Perú desde la década de 1990, los resultados resaltan la importancia de mejorar las estrategias de vigilancia y evaluación del riesgo de brotes para guiar medidas efectivas de control de vectores y minimizar la ocurrencia de brotes de dengue. Para determinar la asociación entre la aparición de diferentes genotipos del DENV y la carga de dengue en Perú, es necesario complementar la información clínico-epidemiológica con datos genómicos del virus. La Tabla 2 y la Figura 2 muestran el origen de 79 muestras. De ellas, 29 muestras son de DENV-1 genotipo V reportadas en los departamentos de Ancash, Ica, Piura y Puno. Las 50 muestras restantes son del genotipo cosmopolita DENV-2 y se recogieron en los departamentos de Amazonas, Ayacucho, La Libertad, Madre de Dios y Pasco. En algunos departamentos de Perú se han detectado tanto DENV-1 genotipo V como DENV-2 genotipo cosmopolita. Estos departamentos incluyen Cajamarca, San Martín, Junín, Cusco y Lima. Existen diversos factores que contribuyen a la transmisión del DENV en estas regiones. Los casos de dengue notificados suelen encontrarse en regiones subtropicales y tropicales, aunque también se han dado algunos casos en Puno. Esto puede deberse a la distribución geográfica y/o a los cambios climáticos en las distintas regiones, así como a la presencia del mosquito vector *Aedes aegypti* ⁽⁶⁾. Los hallazgos del estudio fueron compara-

bles a los de Mollinedo *et al.* (2021), quienes reportaron que el alto movimiento poblacional de los mosquitos a través de varias zonas ecológicas en climas subtropicales y tropicales es uno de los factores que contribuyen a la mayor incidencia de casos de DENV en Bolivia. El estudio identificó casos de DENV-1 y DENV-2, así como serotipos circulantes de DENV-3 y el primer caso de DENV-4⁽²³⁾.

Real *et al.*⁽²⁴⁾ reportaron un aumento de casos de dengue en Ecuador en los últimos años. El estudio realizado entre 2000-2015 en la provincia de Guayas reveló la presencia de los cuatro serotipos circulantes, con más casos causados por DENV-1 genotipo V y DENV-2 genotipo americano-asiático. En cuanto al DENV-1, los casos peruanos pertenecen al genotipo V, que ha tenido una amplia distribución en diferentes departamentos del Perú. Adicionalmente, se encontró que las secuencias genéticas de varios departamentos del Perú están relacionadas evolutivamente con secuencias de otros países donde se ha reportado DENV-1 genotipo V⁽²⁵⁾.

El análisis filogenético del DENV-1 agrupó las muestras en dos clados distintos. El primer cluster es dominante e incluye muestras de casi todos los departamentos de Perú. El segundo cluster comprende casos pertenecientes al genotipo V del DENV-1 de los años 2021 y 2022, de las regiones sur y norte del Perú. La relación temporal entre los clusters no está clara. Estos resultados son similares a los reportados por Ocasionez R. *et al.*⁽²⁶⁾, quienes encontraron que las cepas en Santander, Colombia pertenecían al genotipo V. Las cepas fueron comparadas con las de países vecinos, como Perú, Venezuela y Brasil, que también mostraron la circulación de otros serotipos.

Rojas *et al.* realizaron un estudio molecular del dengue en Paraguay y descubrieron que la población de Asunción ha experimentado brotes desde 1988, cuando el DENV-1 se introdujo en el país⁽²⁷⁾. Este estudio caracterizó al virus como endémico, y reporta que el serotipo DENV-1 tiene la mayor prevalencia de dengue y co-circula con el DENV-2. Estos resultados coinciden con los de la presente investigación.

En general, las secuencias del genotipo V del DENV-1 de Perú están genéticamente relacionadas con las de Ecuador, Colombia, Venezuela y México reportadas entre 2008 y 2019. Esto demuestra la dispersión de este genotipo en diferentes regiones del Perú y su relación genética evolutiva con otros países. De manera similar, el análisis filogenético del DENV-2 reveló que el genotipo cosmopolita también se dispersó en varias regiones del Perú.

Cruz C. *et al.* realizaron una investigación sobre la epidemiología molecular del DENV-2 en Perú, y sus resultados sugieren que el genotipo americano fue introducido en Perú desde antes de 2001, y que el genotipo asiático americano ha estado circulando en Perú desde 2000 en adelante⁽²⁸⁾, con dos linajes posiblemente introducidos desde el norte a través de países vecinos, como Ecuador, Colombia y Venezuela, y desde el este a través de Brasil y Bolivia.

Estos estudios indican que en Perú circulaban genotipos anteriores. A partir de 2022, el genotipo cosmopolita es el predominante en Perú, con una ausencia notable de otros genotipos. El análisis filogenético de los casos de DENV-2 sugiere que tras la aparición del genotipo cosmopolita en la región de Madre de Dios en 2019, este se extendió posteriormente a otras regiones del Perú, siendo posiblemente las regiones peruanas de Junín y Amazonas los centros potenciales de su transmisión temprana.

Giovanetti *et al.*⁽²⁹⁾ investigaron la aparición del genotipo cosmopolita del DENV-2 en Brasil y descubrieron que la cepa obtenida de un paciente en Goiás está filogenéticamente relacionada con los casos de Perú y Bangladesh; lo que sugiere el inicio de una propagación regional en las Américas. Susuki K. *et al.*⁽³⁰⁾ encontraron dos linajes distintos de DENV-2 en Bangladesh dentro del genotipo cosmopolita. Estos linajes están estrechamente relacionados con cepas de Filipinas, Malasia y Singapur y han experimentado un aumento de la diversidad genética.

Las secuencias del genotipo cosmopolita del DENV-2 se clasifican en el linaje 5. Estas clasificaciones de linajes fueron recogidas por Yenamandra *et al.*⁽³¹⁾, que destacaron la gran heterogeneidad del genotipo cosmopolita y la distribución de los genotipos a lo largo del tiempo. Esto sugiere que el genotipo cosmopolita varía genéticamente con el tiempo y da paso a varios linajes que circulan en diferentes países.

Nuestros hallazgos sugieren la circulación del genotipo asiático americano en 2019 y 2020, y su posterior sustitución por el genotipo cosmopolita que surgió en 2019.

Este estudio presenta resultados importantes, pero también algunas limitaciones que pueden afectar la interpretación de estos resultados. Aunque se recolectaron muestras de varias regiones del Perú, no abarcan todas las regiones del país; lo que podría sesgar la representación de los genotipos de dengue. -2. El estudio analiza principalmente información genética de los virus Dengue, sin integrar factores clínico-epidemiológicos, lo cual restringe la evaluación del impacto de los genotipos en la gravedad de la enfermedad. Además, un análisis que integre el estudio de factores ecológicos y ambientales específicos limita podría mejorar el conocimiento de una situación más real de la enfermedad del Dengue en el Perú.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio demuestran la rápida dispersión y co-circulación de genotipos de DENV-1 y DENV-2 en diferentes regiones del Perú durante 2019-2022. Estas observaciones resaltan la necesidad urgente de fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica y los estudios genómicos para detectar oportunamente genotipos emergentes de DENV y su potencial dispersión a otros países de las Américas.

Agradecimientos. Agradecemos a los equipos de trabajo del Laboratorio de Metaxénica Viral del INS y al personal a cargo de las investigaciones epidemiológicas de campo.

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

Roles según CRediT. Conceptualización: Henri Bailon Calderon, Curación de datos: Víctor Jiménez, Orson Mestanza, Análisis formal: Henri Bailon, Víctor Jiménez, Marco Galarza, Orson Mestanza, Adquisición de fondos: Carlos Padilla, Henri Bailon, Víctor Jiménez, Marco Galarza, Investigación: Henri Bailon, Víctor Jiménez, Marco Galarza, Orson Mestanza, Metodología: Wendy Lizárraga, Dana Figueroa, Iris Silva, Luren Sevilla, Verónica Hurtado, Vanessa Izarra, Luis Bárcena, Nora Ruiz, Susy Merino, Adolfo Marcelo, Administración del proyecto: Henri Bailon Calderon, Recursos: Henri Bailon, Víctor Jiménez, Marco Galarza, Software: Wendy Lizárraga, Iris Silva, Luren Sevilla, Verónica Hurtado, Vanessa Izarra, Luis Bárcena, Nora Ruiz Supervisión, Supervisión: Henri Bailon, Víctor Jiménez, Validación: Henri Bailon, Víctor Jiménez, Marco Galarza, Visualización: Víctor Jiménez, Marco Galarza, Redacción - borrador original: Carlos Padilla, Víctor Jiménez, Marco Galarza, Princesa Medrano, Orson Mestanza, Wendy Lizárraga, Omar Cáceres, Dana Figueroa, César Cabezas, Hapuarach-

chige C Hapuarachchi, Redacción - revisión y edición: Carlos Padilla, Víctor Jiménez, Marco Galarza, Princesa Medrano, Orson Mestanza, Wendy Lizárraga, Omar Cáceres, Dana Figueroa, César Cabezas, Hapuarachchige C Hapuarachchi.

Financiamiento. Esta publicación se elaboró con información recogida en el marco de la vigilancia genómica de patógenos de importancia para la salud pública que lleva a cabo el INS y no contó con apoyo financiero monetario.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses comercial o financiero.

Declaración de disponibilidad de datos. Los datos que respaldan los resultados de este estudio se incluyen en el artículo. Además, los datos de este estudio están a disposición de los interesados que los soliciten al autor corresponsal con autorización de INS.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pan American Health Organization / World Organization of Health. Epidemiological Alert: Increase in dengue cases in Central America and the Caribbean. 15 September 2023, Washington, D.C: PAHO/WHO; 2023.
- Cabezas C, Fiestas V, García-Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue in Peru: a quarter century after its reemergence. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2015 Apr. 2 [cited 2023 Nov. 14];32(1):146-5. doi: [10.17843/rpmpesp.2015.321.1587](https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2015.321.1587).
- Pan American Health Organization / World Organization of Health. Epidemiological Update for Dengue, Chikungunya and Zika in 2022. 25 June 2023, Washington, D.C: PAHO/WHO; 2023.
- Sala situacional de Dengue [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/#grafico01>.
- García MP, Padilla C, Figueroa D, Manrique C, Cabezas C. Emergence of the Cosmopolitan genotype of dengue virus serotype 2 (DENV2) in Madre de Dios, Peru, 2019. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2022;39(1):126-8. doi: [10.17843/rpmpesp.2022.391.10861](https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2022.391.10861).
- Carrasco J, Cabrera P, Sampen G, Díaz-Vélez C. Perfil clínico, epidemiológico y geográfico de casos de dengue durante el fenómeno El Niño Costero 2017, Lambayeque-Perú. *Rev Haban Cienc Med*. 18(1):97-113.
- Amorim M, Hernández L, Naveca F. Emergence of a New Strain of DENV-2 in South America: Introduction of the Cosmopolitan Genotype through the Brazilian-Peruvian Border. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8(6):325. doi: [10.3390/tropicalmed8060325](https://doi.org/10.3390/tropicalmed8060325).
- Domingo C, Palacios G, Jabado O, Reyes N, Niedrig M, Gascón J, *et al.* Use of a Short Fragment of the C-Terminal E Gene for Detection and Characterization of Two New Lineages of Dengue Virus 1 in India. *J Clin Microbiol*. 2006;44(4):1519-29. doi: [10.1128/jcm.44.4.1519-1529.2006](https://doi.org/10.1128/jcm.44.4.1519-1529.2006).
- Suchard MA, Lemey P, Baele G, Ayres DL, Drummond AJ, Rambaut A. Bayesian phylogenetic and phylodynamic data integration using BEAST 1.10. *Virus Evol*. 2018;4(1):vey016. doi: [10.1093/ve/vey016](https://doi.org/10.1093/ve/vey016).
- Rambaut A, Lam TT, Max Carvalho L, Pybus OG. Exploring the temporal structure of heterochronous sequences using TempEst (formerly Path-O-Gen). *Virus Evol*. 2016;2(1):vew007. doi: [10.1093/ve/vew007](https://doi.org/10.1093/ve/vew007).
- Darriba D, Taboada GL, Doallo R, Posada D. jModelTest 2: more models, new heuristics and parallel computing. *Nat Methods*. 2012;9(8):772. doi: [10.1038/nmeth.2109](https://doi.org/10.1038/nmeth.2109).
- Lemey P, Rambaut A, Drummond AJ, Suchard MA. Bayesian phylogeography finds its roots. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(9):e1000520. doi: [10.1371/journal.pcbi.1000520](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000520).
- Rambaut A, Drummond AJ, Xie D, Baele G, Suchard MA. Posterior Summarization in Bayesian Phylogenetics Using Tracer 1.7. *Syst Biol*. 2018;67(5):901-904. doi: [10.1093/sysbio/syy032](https://doi.org/10.1093/sysbio/syy032).
- Faria NR, Nogueira RM, de Filippis AM. Twenty years of DENV-2 activity in Brazil: molecular characterization and phylogeny of strains isolated from 1990 to 2010. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(3):e97488.2095. doi: [10.1371/journal.pntd.0002095](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002095).
- Cabezas C. Dengue en el Perú: Aportes para su diagnóstico y control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2005;22(3):212-228. doi: [10.17843/rpmpesp.2005.223.997](https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2005.223.997).
- Dostal T, Meisner J, Munayco C, García PJ, Cárcamo C, Pérez-Lu JE, *et al.* The effect of weather and climate on dengue outbreak risk in Peru, 2000-2018: A time-series analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(6):e0010479. doi: [10.1371/journal.pntd.0010479](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010479).
- Morrison A, Minnick S, Rocha C, Forshey BM, Stoddard ST, Getis A, *et al.* Epidemiology of dengue virus in Iquitos, Peru 1999 to 2005: interepidemic and epidemic patterns of transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(5):e670. doi: [10.1371/journal.pntd.0000670](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000670).
- Mamani E, Álvarez C, García MM, Figueroa D, Gatti M, Guio H, *et al.* Circulación de un linaje diferente del virus dengue 2 genotipo América / Asia en la región amazónica de Perú, 2010. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(1):72-7. doi: [10.1590/s1726-46342011000100011](https://doi.org/10.1590/s1726-46342011000100011).
- Williams M, Mayer SV, Johnson WL, Chen R, Volkova E, Vilcarrromero S, *et al.* Lineage II of Southeast Asian/American DENV-2 Is Associated with a Severe Dengue Outbreak in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(3):611-20. doi: [10.4269/ajtmh.13-0600](https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0600).
- Amorim MT, Hernández LHA, Naveca FG, Essashika Prazeres IT, Wanzeller ALM, Silva EVPD, *et al.* Emergence of a New Strain of DENV-2 in South America: Introduction of the Cosmopolitan Genotype through the Brazilian-Peruvian Border. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8(6):325. doi: [10.3390/tropicalmed8060325](https://doi.org/10.3390/tropicalmed8060325).
- Khan E, Prakoso D, Imtiaz K, Malik F, Farooqi JQ, Long MT, *et al.* The Clinical Features of Co-circulating Dengue Viruses and the Absence of Dengue Hemorrhagic Fever in Pakistan. *Front Public Health*. 2020;8:287. doi: [10.3389/fpubh.2020.00287](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00287).
- Verma P, Baskey U, Choudhury KR, Dutta S, Bakshi S, Das R, *et al.* Changing pattern of circulating dengue serotypes in the endemic region: An alarming risk to the healthcare system during the pandemic. *J Infect Public Health*. 2023;16(12):2046-2057. doi: [10.1016/j.jiph.2023.10.014](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.10.014).
- Mollinedo Pérez JS, Aymara Mollinedo Z, Gironde WJ, Mollinedo RE, Mollinedo Pérez JS, Aymara Mollinedo Z, *et al.* Dengue del viajero: enfermedades tropicales fuera de los trópicos en Bolivia. *Rev Científica Cienc Médica*. 2021;24(2):102-7. doi: [10.51581/rccm.v24i2.398](https://doi.org/10.51581/rccm.v24i2.398).
- Real-Cotto JJ, Regato Arrata ME, Burgos Yépez VE, Jurado Cobeña ET. Evolución del virus dengue en el Ecuador: Período 2000 a 2015. *An Fac*

- Med. 2017;78(1):29–35. doi: [10.15381/anales.v78i1.13018](https://doi.org/10.15381/anales.v78i1.13018).
25. Gualarte JS, Sacchetto L, Demoliner M, Girardi V, da Silva MS, Filippi M, *et al.* DENV-1 genotype V linked to the 2022 dengue epidemic in Southern Brazil. *J Clin Virol.* 2023;168:105599. doi: [10.1016/j.jcv.2023.105599](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105599).
 26. Ocazonez-Jiménez RE, Ortiz-Báez AS, Gómez-Rangel SY, Miranda-Esquivel DR. Dengue virus serotype 1 (DENV-1) from Colombia: its contribution to dengue occurrence in Santander. *Biomedica.* 2013;33 Suppl 1:22-30.
 27. Rojas A, Moreira Soares A, Mendoza LP, Acosta ME, Aria L, Páez M, *et al.* Revisiting the dengue epidemic of 2011 in Paraguay: molecular epidemiology of dengue virus in the Asuncion metropolitan area. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):769. doi: [10.1186/s12879-021-06487-9](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06487-9).
 28. Cruz CD, Forshey BM, Juarez DS, Guevara C, Leguia M, Kochel TJ, *et al.* Molecular epidemiology of American/Asian genotype DENV-2 in Peru. *Infect Genet Evol.* 2013;18:220-8. doi: [10.1016/j.meegid.2013.04.029](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.04.029).
 29. Giovanetti M, Pereira LA, Santiago GA, Fonseca V, Mendoza MPG, de Oliveira C, *et al.* Emergence of Dengue Virus Serotype 2 Cosmopolitan Genotype, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(8):1725-1727. doi: [10.3201/eid2808.220550](https://doi.org/10.3201/eid2808.220550).
 30. Suzuki K, Phadungsombath J, Nakayama EE, Saito A, Egawa A, Sato T, *et al.* Genotype replacement of dengue virus type 3 and clade replacement of dengue virus type 2 genotype Cosmopolitan in Dhaka, Bangladesh in 2017. *Infect Genet Evol.* 2019;75:103977. doi: [10.1016/j.meegid.2019.103977](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.103977).
 31. Yenamandra SP, Koo C, Chiang S, Lim HSJ, Yeo ZY, Ng LC, *et al.* Evolution, heterogeneity and global dispersal of cosmopolitan genotype of Dengue virus type 2. *Sci Rep.* 2021;11(1):13496. doi: [10.1038/s41598-021-92783-y](https://doi.org/10.1038/s41598-021-92783-y).

ARTICULO ORIGINAL

PERIODONTITIS APICAL Y SUS EFECTOS SOBRE EL TEJIDO RENAL EN RATAS

Cynthia Mireya Jara ^{1,a}, Roccio Raquel Ramírez ^{2,b}, Regina Susana Barreto ^{2,c}, Héctor García-Salinas ^{2,d}, Carlos Gabriel Adorno ^{1,e}, Vicente Fretes ^{1,f}, Shyrlay Paola Amarilla ^{3,g}, Clarisse Díaz-Reissner ^{1,h}

¹ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Odontología, Asunción, Paraguay.

² Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Asunción, Paraguay.

³ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Veterinarias, San Lorenzo, Paraguay.

^a Odontóloga. MSc y PhD en Ciencias Odontológicas; ^b Licenciada en Biología; ^c Doctora en medicina, especialista en nefrología; ^d Doctor en medicina. Especialista en diabetología; ^e Odontólogo. MSc en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud. PhD en Ciencias Odontológicas; ^f Odontólogo. MSc en Ciencias Odontológicas. PhD en Odontología Restauradora; ^g PhD en Veterinaria; ^h Odontóloga. MSc en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud. PhD en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública.

RESUMEN

Objetivos. Evaluar el efecto de la periodontitis apical (PA) inducida en ratas Wistar sobre el tejido renal examinado histológicamente. **Materiales y métodos.** Fueron utilizadas 14 ratas Wistar macho, de 12 semanas y 250 gramos promedio. La PA fue inducida con la exposición pulpar de los primeros molares superiores e inferiores utilizando una fresa esférica #1011 HL en alta rotación. Las lesiones se dejaron expuestas al medio bucal por un periodo de 7 semanas. La presión arterial fue medida mediante el método de pletismografía del manguito de la cola a partir de la cuarta semana. Fue realizada la disección del riñón para análisis histológico (H&E). Fue utilizada la prueba de Mann-Whitney y t de Student para datos no paramétricos y paramétricos, respectivamente, con un nivel de significancia del 5%. **Resultados.** Se observó un aumento estadísticamente significativo tanto en el área del espacio de Bowman como en el área del corpúsculo renal en el grupo PA ($p < 0,05$). El grupo con PA presentó mayor porcentaje de tejido renal con infiltrado inflamatorio, pero sin diferencia significativa. La presión arterial no sufrió modificaciones durante el periodo experimental y no fue identificada diferencia entre los grupos. **Conclusiones.** La inducción de PA en ratas Wistar resultó en modificaciones significativas de ciertos parámetros histológicos renales, sugiriendo una posible interacción entre la PA y el tejido renal que requiere de investigaciones adicionales.

Palabras clave: Enfermedad Renal Crónica; Glomerulonefritis; Inflamación endodóntica; Endodoncia; Presión arterial; Ratas Wistar; Modelos animales (fuente: DeCS BIREME).

APICAL PERIODONTITIS AND ITS EFFECTS ON RENAL TISSUE IN RATS

ABSTRACT

Objetivos. To evaluate the effect of apical periodontitis (AP) induced in Wistar rats on histologically examined renal tissue. **Materials and methods.** Fourteen 12-week-old male Wistar rats weighing an average of 250 grams were used. AP was induced with pulp exposure of the upper and lower first molars using a #1011 HL spherical bur in high rotation. The lesions were left exposed to the oral environment for a period of 7 weeks. Blood pressure was measured by the tail-cuff plethysmography method from the fourth week. The kidney was dissected for histological analysis (H&E). Mann-Whitney and Student's t-test were used for non-parametric and parametric data, respectively, with a significance level of 5%. **Results.** A statistically significant increase in both Bowman's space area and renal corpuscle area was found in the AP group ($p < 0.05$). The AP group had a higher percentage of renal tissue with inflammatory infiltrate, but without significant difference. Blood pressure did change during the experimental period and no difference was identified between the groups. **Conclusions.** Induction of AP in Wistar rats resulted in significant changes of certain renal histological parameters, suggesting a possible interaction between AP and renal tissue that requires further research.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Glomerulonephritis; Endodontic inflammation; Endodontics; Blood pressure; Wistar rats; Animal models (source: MeSH NLM).

Citar como. Jara CM, Ramírez RR, Barreto RS, García-Salinas H, Adorno CG, Fretes V, *et al.* Periodontitis apical y sus efectos sobre el tejido renal en ratas. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):385-91. doi: 10.17843/rpmpesp.2024.414.13947.

Correspondencia. Carlos Gabriel Adorno; cgadorno@founa.edu.py

Recibido. 07/05/2024
Aprobado. 16/10/2024
En línea. 25/11/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, las investigaciones en la salud oral han adquirido relevancia debido al aumento de la evidencia que demuestra su intrínseca relación con la salud sistémica ⁽¹⁾. Existen diversos mecanismos mediante los cuales las patologías bucales, como la periodontitis crónica pueden tener un impacto en órganos distantes. Además de estar asociada con bacteriemias e inflamación sistémica, durante el curso de la periodontitis crónica, las bacterias presentes en los tejidos periodontales pueden diseminarse a través de diferentes vías, incluyendo la vía hematológica, orofaríngea y orodigestiva ⁽²⁾. Existe evidencia sólida que correlaciona las infecciones periodontales con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares ⁽³⁾.

Otra patología bucal altamente prevalente en la población mundial es la periodontitis apical (PA). De acuerdo con recientes reportes, la mitad de los adultos en el mundo tiene al menos un diente con PA ⁽⁴⁾. La PA es la inflamación local de los tejidos periapicales que se origina a partir de una infección en la cámara pulpar y se caracteriza por la inflamación y la consiguiente destrucción de los tejidos perirradiculares ⁽⁵⁾. De la misma manera que ocurre con la periodontitis crónica, la enfermedad endodóntica o PA puede provocar la translocación de microorganismos del conducto radicular al entorno sistémico, lo que desencadena respuestas inmunitarias que pueden afectar a otros tejidos u órganos ⁽⁶⁾.

Investigaciones previas han informado que la PA se encuentra asociada con niveles elevados de diversas interleucinas e inmunoglobulinas ^(7,8). Contrariamente a las creencias previas, las lesiones de origen endodóntico trascienden la consideración de ser únicamente de repercusión local. Aunque aún no se ha demostrado una relación causal definitiva ⁽⁹⁾, diversos estudios sugieren la existencia de un riesgo moderado y una correlación entre ciertas enfermedades sistémicas y la patología endodóntica ^(10,11). Las patologías renales pueden presentarse como lesiones de la nefrona, la cual comprende el glomérulo, compuesto por un ovillo de capilares glomerulares y la cápsula de Bowman que forma el espacio urinario inicial, así como los túbulos renales, incluyendo el proximal, el asa de Henle, el distal y el colector. Además, estas patologías pueden afectar el tejido intersticial circundante a la nefrona y los vasos sanguíneos adyacentes ⁽¹²⁾.

Se han identificado patologías glomerulares y tubulointersticiales relacionadas con procesos infecciosos e inflamatorios. Se destacan la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y las nefritis tubulointersticiales. La GNMP se caracteriza por un patrón glomerular con hiperplasia mesangial y engrosamiento de la membrana basal, asociado a depósitos de inmunocomplejos y liberación de citoquinas. Está vinculada a diversas infecciones, incluyendo virales, bacterianas crónicas como endocarditis, micosis y parasitarias. Los microorganismos relacionados incluyen *Staphylococcus*, *Mycobacterium*, *Streptococcus*, entre otros ⁽¹³⁾.

MENSAJES CLAVE

Motivación para el estudio. La periodontitis apical (PA) puede desencadenar respuestas inmunitarias que afectan otros órganos.

Principales hallazgos. Este estudio en animales examinó los efectos de la PA en el tejido renal, encontrando cambios significativos en parámetros como el área del corpúsculo renal y el espacio de Bowman, indicando posibles implicaciones para la enfermedad renal crónica.

Implicancias. Futuras investigaciones permitirán comprender cómo las afecciones dentales pueden afectar la salud renal. De confirmarse, los controles dentales periódicos no solo serían fundamentales para mejorar la salud integral de los pacientes con enfermedad renal, sino que también podrían servir como una medida preventiva.

La nefritis tubulointersticial es una lesión renal que se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios y tubulitis en el compartimento intersticial ⁽¹⁴⁾, pudiendo presentarse en forma aguda o crónica. Diversos procesos infecciosos, tanto bacterianos como víricos, pueden desencadenar el desarrollo de esta afección ⁽¹⁵⁾. Aunque el mecanismo patogénico exacto aún no se comprende completamente, se especula que podría involucrar el efecto citopático directo de los microorganismos o la liberación de citocinas proinflamatorias durante la infección, que podrían actuar como inductores del daño renal ⁽¹²⁾.

Estas dos patologías pueden provocar cambios crónicos, con el posterior desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) ⁽¹⁶⁾. Durante la evolución de la ERC existe una destrucción gradual de las nefronas y una pérdida progresiva de las funciones renales causados principalmente por la inflamación y activación del sistema inmunológico ⁽¹⁷⁾. La periodontitis, así como la disbiosis intestinal, estrés oxidativo y acidosis, infecciones crónicas y recurrentes, una mayor producción de citocinas proinflamatorias y alteraciones del metabolismo del tejido adiposo son actualmente considerados factores que influyen en dicha desregulación ⁽¹⁸⁾.

Dado que tanto la periodontitis crónica como la PA comparten una naturaleza crónico-inflamatoria y están relacionadas con un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, es razonable considerar la posibilidad de que la PA crónica también esté asociada con trastornos renales. En un estudio de caso-control reciente que involucró a 105 pacientes con ERC y 105 pacientes sanos, se observó una prevalencia significativamente mayor de PA en el grupo de pacientes con ERC. Los autores sugieren una asociación entre la gravedad de la PA y los marcadores de la ERC, lo que plantea la

posibilidad de que la PA pueda influir en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, destacan que al tratarse de un estudio observacional, estos hallazgos no establecen una relación causal definitiva⁽¹⁹⁾.

Teniendo en cuenta que los estudios en modelo animal permiten identificar más eficientemente relaciones causa-efecto sin la interferencia de variables de confusión o no controladas⁽²⁰⁾, el presente estudio tiene por objetivo evaluar el efecto de la PA inducida en ratas Wistar sobre el tejido renal. Adicionalmente, se llevó a cabo la evaluación de la presión arterial sistólica de todos los animales durante las últimas semanas del período experimental.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio experimental en animales de laboratorio diseñado para evaluar los efectos de la PA inducida sobre el tejido renal. Fueron utilizadas 14 ratas Wistar macho, de 12 semanas de vida y con un peso aproximado de 250 gramos obtenidos del bioterio del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud en Paraguay. Los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos: uno de control (Grupo 1) y otro con PA inducida (Grupo 2). Los animales se mantuvieron en el vivario dependiente del laboratorio de Fisiopatología de la Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción, a temperatura controlada (24 ± 2 °C) y ciclo de luz oscuridad de 12 h. Se proporcionó agua filtrada y ración comercial estándar (ración porcina crecimiento) *ad libitum* que cumplía con los requisitos de la especie. Los animales se mantuvieron y distribuyeron en jaulas adecuadas y fáciles de limpiar. El lecho fue cubierto de virutas de madera previamente esterilizadas por autoclave que fueron renovadas dos veces por semana.

El cálculo de la muestra se realizó utilizando como referencia los datos de un estudio previo de metodología similar que evaluó las alteraciones renales en ratas con periodontitis inducida⁽²³⁾. Los datos extraídos y utilizados para el cálculo fueron la media y desviación estándar del área del corpúsculo renal en ratas sin periodontitis ($4532,16 \pm 313,77$) y con periodontitis ($7490,25 \pm 2195,45$). Utilizando el programa GPower (versión 3.1), con un nivel de significancia del 5% y una potencia del 95%, el cálculo indicó que 7 animales por grupo serían suficientes.

Inducción de la periodontitis apical

Todos los procedimientos experimentales se realizaron bajo anestesia con una combinación de clorhidrato de ketamina de 90 mg/kg (marca Dopalem, Paulínia, SP, Brasil) y clorhidrato de xilacina 10 mg/kg (marca Anasedam, Paulínia, SP, Brasil), administrada por vía intraperitoneal. Al final de cada procedimiento, los animales se sometieron a

un período de recuperación en el laboratorio, donde fueron observados por cualquier cambio de comportamiento antes de regresar a sus respectivas jaulas. Durante las primeras 24 h posteriores al procedimiento, se administró paracetamol (300 mg/kg) por vía oral cada 12 horas.

Para la inducción de la PA fue realizada la exposición pulpar en la fosa mesial de los primeros molares superiores e inferiores utilizando una fresa esférica #1011 HL en alta rotación (KGSorensen, Cotia, SP). Se empleó una lima endodóntica de calibre #10 (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Suiza) con el propósito de remover los residuos del tejido pulpar, minimizando de esta manera la posibilidad de provocar síntomas dolorosos en el período postoperatorio. Los dientes se dejaron expuestos al ambiente bucal durante un período de cuatro semanas⁽²⁴⁾.

Evaluación de la presión arterial sistólica

La presión arterial fue medida mediante el método de pletismografía del manguito de la cola (método tail-cuff) (CODA, Kent Scientific, Torrington, CT, EE. UU.). Los procedimientos operativos se llevaron a cabo de acuerdo con el manual del fabricante. Antes del inicio de la medición, cada rata fue colocada sobre la plataforma térmica (35° C) del equipo durante 15 a 20 minutos para promover la vasodilatación de la arteria de la cola y facilitar el proceso de lectura de la presión arterial. Las mediciones se tomaron 15 veces, restringiendo a máximo 40 minutos para todo el procedimiento. Para evitar la fluctuación de la presión arterial como resultado de los ritmos circadianos, los datos se recopilaron entre las 9 a 12 m⁽²⁵⁾. Se realizó una medición semanal de la presión arterial a partir de la cuarta semana, teniendo en cuenta que a partir de este punto se considera que las lesiones periapicales en las ratas han alcanzado un estado crónico⁽²⁴⁾.

Procesamiento de muestras y análisis histológico del riñón

La eutanasia se realizó luego de siete semanas de la inducción de la PA mediante la técnica de punción intracardiaca, y se revisó el estado periapical con radiografías de control (Figura 1). En el grupo PA se observaron los límites radiológicos de las lesiones periapicales. Dada la limitada dimensión de la cavidad oral en el modelo animal utilizado, la realización de radiografías en condiciones vivas se presenta como una tarea extremadamente complicada. Por esta razón, todas las evaluaciones radiográficas para la verificación de la formación de las lesiones periapicales se llevaron a cabo post-eutanasia.

Se realizó una incisión en la línea media en la región torácica. El riñón se diseccionó y se fijó en solución salina con formalina al 10% durante 48 horas. Los tejidos se procesaron de forma rutinaria y se incluyeron en parafina. Se prepararon tres cortes seccionales de 5 µm de espesor por portaobjetos y luego se colorearon con hematoxilina y

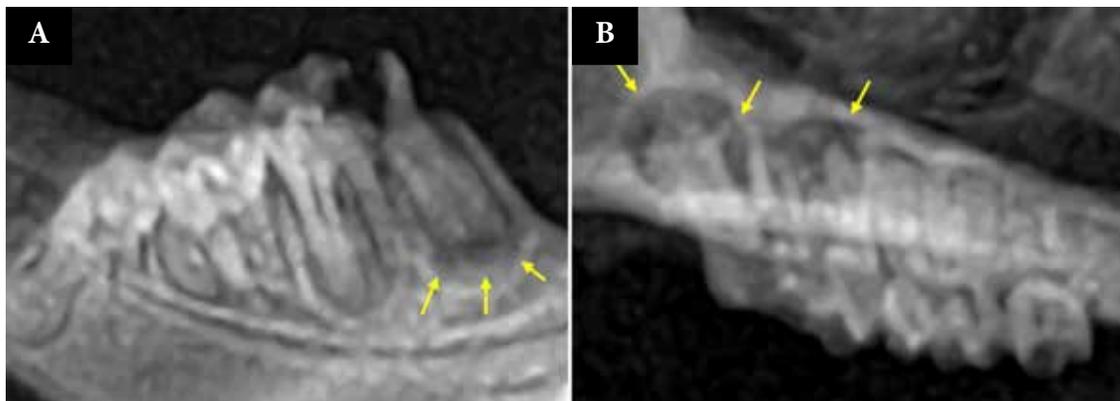


Figura 1. Radiografías de las lesiones periapicales. A) Lesión periapical en el primer molar mandibular. B) Lesión periapical en el primer molar maxilar. Las flechas amarillas indican los límites de cada lesión.

eosina (H & E). Las secciones teñidas se examinaron con un microscopio y fotomicrografías digitales (Obj. 20X - 40X). Todos los análisis histológicos fueron realizados por un examinador experto y ciego con respecto a los grupos (SPA). Los parámetros analizados de manera cuantitativa fueron: número de glomérulos (mm^2), área del glomérulo (μm^2), diámetro del glomérulo (μm), área del corpúsculo renal (μm^2), área del espacio de Bowman (μm^2), grosor del espacio de Bowman (μm), grosor de la membrana basal (μm), circunferencia del glomérulo (μm) y circunferencia de la cápsula de Bowman (μm). Además, fue analizada de manera dicotómica la presencia/ausencia de infiltrado inflamatorio.

Análisis estadístico

Para comprobar la normalidad de los datos de todas las variables mencionadas, se realizaron pruebas de Shapiro-Wilk. Fue utilizada la prueba de U de Mann-Whitney y t de Student para datos no paramétricos y paramétricos, respectivamente. Para el análisis del infiltrado inflamatorio fue utilizada la prueba exacta de Fisher. Para todos los análisis se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS versión 25, con un nivel de significancia del 5%.

Consideraciones éticas

El trabajo fue estructurado siguiendo las directrices establecidas por la Guía de Principios Internacionales para Investigaciones Biomédicas en animales ⁽²¹⁾ además de encontrarse en conformidad con los lineamientos esenciales establecidos por la declaración ARRIVE ⁽²²⁾. El protocolo contó con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Asunción (Informe 010/2021).

RESULTADOS

Durante el periodo experimental, no se registró pérdida de ningún animal. El peso final promedio del grupo control

fue de $387,42 \pm 38,22$ gramos, mientras que los animales del grupo PA presentaron un peso final promedio de $379,42 \pm 25,97$ gramos.

En dos de los nueve parámetros renales analizados se observó un aumento estadísticamente significativo, estos fueron el área del espacio de Bowman como en el área del corpúsculo renal en el grupo control comparado con PA (Tabla 1).

En el grupo control, el 85,7% ($n=6$) de las muestras no presenta infiltrado inflamatorio, mientras que el 14,3% ($n=1$) sí lo presenta. En el grupo PA, el 57,1% ($n=4$) de las muestras están sin infiltrado, y el 42,9% ($n=3$) muestran infiltrado inflamatorio (Figura 2) (Prueba de Fisher; $p=0,559$).

En algunas muestras del grupo PA, se pudo observar la presencia de un foco de infiltrado mononuclear en la corteza, mientras que, en otros animales del mismo grupo, se identificó la pelvis con un infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares de intensidad variable y distribución difusa (Figura 3).

En cuanto a las mediciones de presión arterial realizadas desde la cuarta hasta la séptima semana, no fue encontrada diferencia significativa entre los grupos (U de Mann-Whitney; $p>0,05$) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Al igual que nuestro estudio, otros autores han examinado la posible relación entre la presencia de periodontitis crónica y sus efectos sobre la estructura y función renal. Recientemente, se ha indicado que la periodontitis crónica debería considerarse como una comorbilidad frecuente en pacientes con ERC ⁽²⁶⁾. Por otro lado se ha sugerido que el tratamiento periodontal puede tener un impacto positivo en la tasa de filtrado glomerular en individuos con ERC, lo que se traduce en mejoras en su función renal ⁽²⁷⁾. La correlación entre la ERC y la periodontitis también ha sido respaldada

Tabla 1. Parámetros histológicos del tejido renal de ratas Wistar analizados cuantitativamente

Parámetros histológicos	Grupo control	Grupo con periodontitis apical	Valor de p
	Media ± DE	Media ± DE	
Glomérulos	8,14 ± 3,67	8,71 ± 3,50	0,771 ^a
Diámetro del glomérulo (µm)	75,16 ± 10,28	78,15 ± 4,51	0,495 ^a
Área del espacio de Bowman (µm ²)	764,61 ± 192,12	1208,27 ± 243,95	0,003 ^a
Grosor del espacio de Bowman (µm)	3,87 ± 0,78	4,35 ± 1,16	0,384 ^a
Grosor de la membrana basal (µm)	1,64 ± 0,37	1,91 ± 0,27	0,151 ^a
Circunferencia del glomérulo (µm)	236,00 ± 32,29	245,38 ± 14,17	0,495 ^a
Circunferencia de la cápsula de Bowman (µm)	248,15 ± 33,87	259,04 ± 16,43	0,459 ^a
Área del glomérulo (µm ²)	4583,17 (3750,20 - 5383,76) ^c	5098,84 (4779,91 - 7045,94) ^c	0,073 ^b
Área del corpúsculo renal (µm ²)	5579,46 (4667,49 - 6364,83) ^c	6258,87 (5938,27 - 8459,87) ^c	0,026 ^b

El tamaño del efecto para el parámetro área del espacio Bowman fue $d = 2,02$, indicando un efecto grande.

El tamaño del efecto calculado para el parámetro área de corpúsculo renal fue $r = -0,60$, indicando un efecto de magnitud moderada.

DE = desviación estándar; ^aT de Student; ^bU de Mann-Whitney; ^cMediana (mínimo- máximo)

por análisis de biomarcadores en sangre y saliva⁽²⁸⁾. A pesar de la evidencia disponible, los mecanismos por los cuales la periodontitis crónica promueve la progresión a la ERC aún no es del todo clara^(29,30).

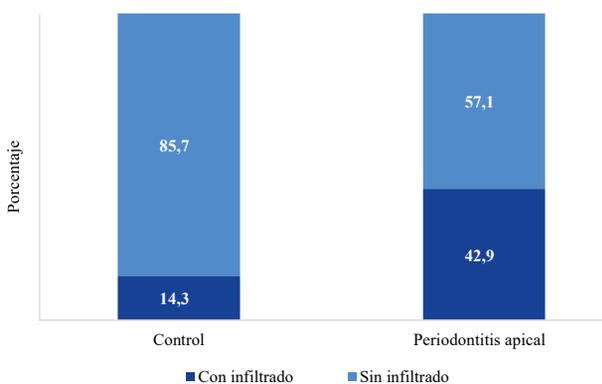
En el campo de la periodoncia se evidencia un avance de la investigación con sus posibles conexiones a enfermedades sistémicas. No obstante, en el ámbito de la endodoncia, aunque se han logrado progresos notables, la cantidad de estudios que vinculan la PA con efectos a nivel sistémico, especialmente las repercusiones renales, son aún limitadas. Después de una revisión de la literatura relacionada, es posible percibir que el presente estudio es uno de los primeros en investigar la relación entre la PA y sus repercusiones renales, a través de análisis histológicos en ratas Wistar.

Se observaron incrementos significativos en los parámetros asociados con el área del corpúsculo renal y el área del espacio de Bowman en el grupo con PA inducida. Aunque aún no se han identificado lesiones de proliferación celular

y engrosamiento de la membrana basal que permitan clasificarla como una GNMP, no se puede descartar que este sea el inicio de dicha patología. Es factible pensar que con el transcurso del tiempo estas lesiones características de la GNMP se manifiesten a medida que la enfermedad evolucione. En ciertas enfermedades autoinmunes o infecciosas, se han evidenciado lesiones que involucran inflamación glomerular⁽¹²⁾. De esta manera, las enfermedades renales, tanto crónicas como agudas, presentan un mecanismo subyacente compartido que involucra la inflamación y la activación del sistema inmunológico, independientemente de la causa desencadenante⁽¹⁷⁾.

Nuestros hallazgos evidencian la presencia de un mayor porcentaje de tejido renal con infiltración inflamatoria en las muestras de animales en los que se indujo la PA, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Esto sugiere la posibilidad de un inicio de nefritis tubulointersticial. La literatura científica respalda la noción de que los procesos inflamatorios autoinmunes o infecciosos pueden ser causas subyacentes de esta patología renal^(12,31). Por otro lado, el desenlace final común en la mayoría de las enfermedades renales crónicas progresivas es la fibrosis renal⁽³²⁾. Existen diversos factores profibróticos involucrados en la inflamación renal, incluyendo pero no limitándose a TNF- α , IL-33, TGF- β , CCR1 y CCR2⁽³³⁾.

De acuerdo con estudios realizados en modelos animales y en seres humanos, la PA tanto sintomática como asintomática puede ocasionar un incremento de los niveles de marcadores moleculares de inflamación^(7,8,34). Se ha detectado la expresión de receptores de quimiocinas CCR1 y CCR2 en quistes y granulomas periapicales, indicando su participación en la patogénesis de la enfermedad⁽³⁵⁾. Estos marcadores inflamatorios también están involucrados en el proceso de lesión renal (glomerulone-

**Figura 2.** Presencia de infiltrado inflamatorio en el tejido renal (n=14).

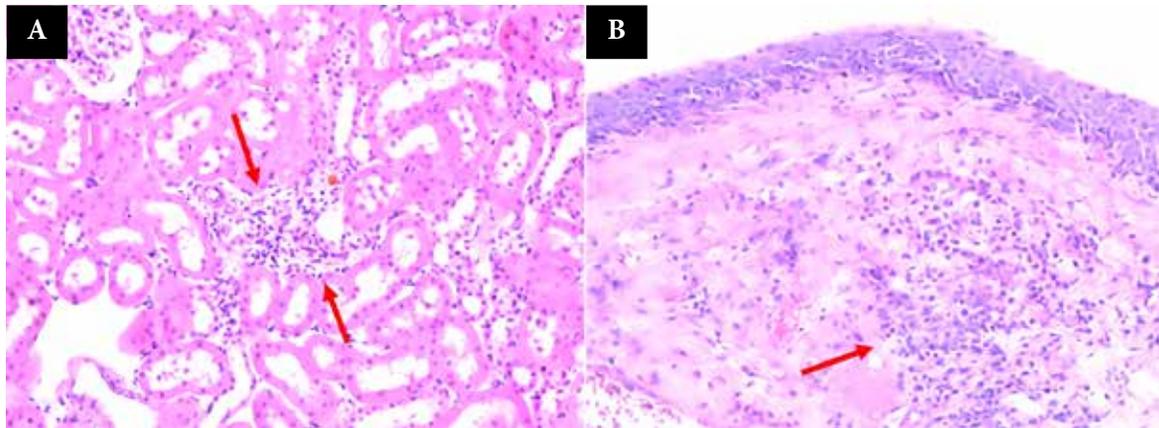


Figura 3. Infiltrado inflamatorio de riñón en ratón con periodontitis apical. A) Corteza superficial. B) Pelvis. Flechas señalando la presencia de células polimorfonucleares (H&E, 20X).

fritis membranoproliferativa y nefritis tubulointersticial), así como en la fibrosis renal secundaria a estos procesos, lo que sugiere una base biológica plausible para la relación entre la PA y posibles daños renales.

Es importante señalar que este estudio presenta ciertas limitaciones metodológicas que deben mencionarse. En particular, la falta de análisis complementarios adicionales, debido a la no disponibilidad de recursos en ese momento, pudo haber limitado la profundidad de los resultados y la comprensión de los hallazgos obtenidos. Para futuras investigaciones, sería pertinente incluir estudios complementarios, como la evaluación de la lesión glomerular mediante la detección de alteraciones en la función de la barrera glomerular y la proliferación celular en el glomérulo o el tubulointersticial, evaluados a través de la presencia de proteinuria, hematuria y leucocituria, junto con mediciones de la función renal mediante la concentración de creatinina plasmática.

Además, sería beneficioso, en investigaciones futuras, considerar una extensión temporal del estudio. El seguimiento a largo plazo de los animales podría ofrecer una visión más completa de la evolución de los cambios renales inducidos por la PA. Esto permitiría determinar si los efectos observados en este estudio son reversibles o progresivos con el tiempo, lo que, junto con los análisis complementarios

sugeridos, contribuiría a una comprensión más profunda de la naturaleza de la asociación entre la PA y el daño renal.

En conclusión, la inducción de PA en ratas Wistar resultó en un aumento significativo en los parámetros relacionados con el área del corpúsculo renal y el área del espacio de Bowman. No se identificaron modificaciones relevantes en la presión arterial entre los grupos durante el período experimental.

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

Roles según CRediT. CMJ: Conceptualización, Metodología, Curación de datos, Análisis formal, Administración de proyecto, Escritura, Borrador original, Escritura, Revisión y edición. RRR: Metodología, Curación de datos, Investigación. RSB, HGS: Curación de datos, Investigación, Escritura, Revisión y edición. CGA: Metodología, Curación de datos, Análisis formal, Escritura, Revisión y edición. VRF: Metodología, Curación de datos. SPA: Metodología, Curación de datos, Análisis formal. CDR: Metodología, Curación de datos.

Financiamiento. Este estudio fue financiado a través de los Fondos de Investigación de la FO-UNA, otorgados por el Rectorado de la Universidad Nacional de Asunción - Paraguay, según lo dispuesto en la Resolución N° 1034/2021.

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

Tabla 2. Evaluación de la presión arterial sistólica (mm Hg) por grupo (n=14).

Semana	Grupo	Mediana	RIC (Q1 - Q3)	(Mín. - Máx.)	Valor de p
4	Control	143,78	(129 - 156)	(113 - 158)	0,535
	PA	144,33	(139 - 152)	(127 - 166)	
5	Control	140,22	(131 - 147)	(128 - 146)	0,128
	PA	128,73	(126 - 137)	(119 - 156)	
6	Control	127,20	(108 - 137)	(88 - 158)	0,209
	PA	150,13	(123 - 154)	(117 - 152)	
7	Control	112,43	(92 - 123)	(78 - 132)	0,902
	PA	115,50	(103 - 127)	(90 - 128)	

PA: periodontitis apical; RIC: rango intercuartílico

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Isola G, Santonocito S, Lupi SM, Polizzi A, Sclafani R, Patini R, *et al.* Periodontal Health and Disease in the Context of Systemic Diseases. *Mediators Inflamm.* 2023;9720947. doi: [10.1155/2023/9720947](https://doi.org/10.1155/2023/9720947).
- Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* 21(7):426-40. doi: [10.1038/s41577-020-00488-6](https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6).
- Byon MJ, Kim SY, Kim JS, Kim HN, Kim JB. Association of periodontitis with atherosclerotic cardiovascular diseases: A nationwide population-based retrospective matched cohort study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7261. doi: [10.3390/ijerph17197261](https://doi.org/10.3390/ijerph17197261).
- Tibúrcio-Machado CS, Michelon C, Zanatta FB, Gomes MS, Marin JA, Bier CA. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2021;54(5):712-35. doi: [10.1111/iej.13467](https://doi.org/10.1111/iej.13467).
- Nair PNR. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int Endod J.* 2006;39(4):249-81. doi: [10.1111/j.1365-2591.2006.01099.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2006.01099.x).
- Niazi SA, Bakhsh A. Association between Endodontic Infection, Its Treatment and Systemic Health: A Narrative Review. *Med Kaunas Lith.* 2022;58(7):931.
- Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, *et al.* Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2013;39(10):1205-17. doi: [10.1016/j.joen.2013.06.014](https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.06.014).
- Cintra LTA, Samuel RO, Azuma MM, de Queiróz AOS, Ervolino E, Sumida DH, *et al.* Multiple apical periodontitis influences serum levels of cytokines and nitric oxide. *J Endod.* 2016;42(5):747-51. doi: [10.1016/j.joen.2016.01.022](https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.01.022).
- Segura-Egea JJ, Cabanillas-Balsera D, Jiménez-Sánchez MC, Martín-González J. Endodontics and diabetes: association versus causation. *Int Endod J.* 2019;52(6):790-802. doi: [10.1111/iej.13079](https://doi.org/10.1111/iej.13079).
- Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *J Endod.* 2016;42(10):1427-34. doi: [10.1016/j.joen.2016.07.007](https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.07.007).
- Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J.* 2015;48(10):933-51. doi: [10.1111/iej.12507](https://doi.org/10.1111/iej.12507).
- Praga M, Sevilano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2015;30(9):1472-9. doi: [10.1093/ndt/gfu326](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu326).
- Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, Nagata M, Yokoyama H, Sato H, *et al.* Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(4):797-807. doi: [10.1007/s10157-017-1513-7](https://doi.org/10.1007/s10157-017-1513-7).
- Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol Berl Ger. abril de 2017;32(4):577-87.* doi: [10.1007/s00467-016-3394-5](https://doi.org/10.1007/s00467-016-3394-5).
- Ruebner RL, Fadrowski JJ. Tubulointerstitial Nephritis. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):111-9. doi: [10.1016/j.pcl.2018.08.009](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.009).
- Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:901-9. doi: [10.1007/s00467-011-1992-9](https://doi.org/10.1007/s00467-011-1992-9).
- Imig JD, Ryan MJ. Immune and inflammatory role in renal disease. *Compr Physiol.* 2013;3(2):957. doi: [10.1002/cphy.c120028](https://doi.org/10.1002/cphy.c120028).
- Kadatane SP, Satariano M, Massey M, Mongan K, Raina R. The Role of Inflammation in CKD. *Cells.* 2023;12(12):1581. doi: [10.3390/cells12121581](https://doi.org/10.3390/cells12121581).
- Lamba J, Mittal S, Tewari S, Jain D, Tewari S, Duhan J, *et al.* Association of Apical Periodontitis with Different Stages of Chronic Kidney Disease Measured by Glomerular Filtration Rate and Systemic Markers: An Observational Study. *J Endod.* 2023;S0099-2399(23)00506-X.
- Phillips NLH, Roth TL. Animal Models and Their Contribution to Our Understanding of the Relationship Between Environments, Epigenetic Modifications, and Behavior. *Genes (Basel).* 2019;10(1):47. doi: [10.3390/genes10010047](https://doi.org/10.3390/genes10010047).
- Giraldo LFG, Zuluaga CG. Bioética en la experimentación científica con animales: cuestión de reglamentación o de actitud humana. *Rev. Lasallista Investig.* 2012;9(1): 159-166. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/695/69524955012.pdf>
- The ARRIVE guidelines 2.0 | ARRIVE Guidelines [Internet]. [citado 8 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://arriveguidelines.org/arrive-guidelines>
- Kose O, Kurt Bayrakdar S, Unver B, Altin A, Akyildiz K, Mercantepe T, *et al.* Melatonin improves periodontitis-induced kidney damage by decreasing inflammatory stress and apoptosis in rats. *J Periodontol.* 2021;92(6):22-34. doi: [10.1002/JPER.20-0434](https://doi.org/10.1002/JPER.20-0434).
- Jara CM, Pereira KKY, Maito FLD, Adorno CG, Gomes MS. Impact of endodontic and periodontal diseases and treatments on the aorta and liver of obese and non-obese rats. *Int Endod J.* 2021;54(11):2074-85. doi: [10.1111/iej.13601](https://doi.org/10.1111/iej.13601).
- Bonato C, do-Amaral C, Belini L, Salzedas LMP, Oliveira SHP de. Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. *J Periodontol Res.* 2012;47(6):783-92. doi: [10.1111/j.1600-0765.2012.01496.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2012.01496.x).
- Serni L, Caroti L, Barbato L, Nieri M, Serni S, Cirami CL, *et al.* Association between chronic kidney disease and periodontitis. A systematic review and metanalysis. *Oral Dis.* 2023;29(1):40-50. doi: [10.1111/odi.14062](https://doi.org/10.1111/odi.14062).
- da Silva TA, Abreu LG, Esteves Lima RP. A meta-analysis on the effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate of chronic kidney disease individuals: A systematic review and meta-analysis was conducted to assess the impact of the periodontal treatment on the glomerular filtration rate of individuals with chronic kidney disease. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent.* 2021;41(6):670-8. doi: [10.1111/scd.12625](https://doi.org/10.1111/scd.12625).
- Tavares LTR, Saavedra-Silva M, López-Marcos JF, Veiga NJ, Castilho R de M, Fernandes GV de O. Blood and Salivary Inflammatory Biomarkers Profile in Patients with Chronic Kidney Disease and Periodontal Disease: A Systematic Review. *Diseases.* 2022;10(1):12. doi: [10.3390/diseases10010012](https://doi.org/10.3390/diseases10010012).
- Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4):650-7. doi: [10.1053/j.ajkd.2004.12.009](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.12.009).
- Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, Beck JD, Offenbacher S, Kotanko P, *et al.* Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2009;75(7):746-51. doi: [10.1038/ki.2008.660](https://doi.org/10.1038/ki.2008.660).
- Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J.* 2015;8(5):516-23. doi: [10.1093/ckj/sfv053](https://doi.org/10.1093/ckj/sfv053).
- Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(12):684-96. doi: [10.1038/nrneph.2011.149](https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.149).
- Lv W, Booz GW, Wang Y, Fan F, Roman RJ. Inflammation and renal fibrosis: recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. *Eur J Pharmacol.* 2018;820:65-76. doi: [10.1016/j.ejphar.2017.12.016](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.016).
- Bakhsh A, Moyes D, Proctor G, Mannocci F, Niazi SA. The impact of apical periodontitis, non-surgical root canal retreatment and periapical surgery on serum inflammatory biomarkers. *Int Endod J.* 2022;55(9):923-37. doi: [10.1111/iej.13786](https://doi.org/10.1111/iej.13786).
- Silva T, Garlet G, Lara VS, Martins Jr W, Silva JS da, Cunha F de Q. Differential expression of chemokines and chemokine receptors in inflammatory periapical diseases. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(5):310-6. doi: [10.1111/j.1399-302X.2005.00232.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2005.00232.x).

ORIGINAL BREVE

DISCRIMINACIÓN PERCIBIDA Y CALIDAD DE VIDA EN POBLACIÓN ADULTA DE TRES CIUDADES DE LA SIERRA PERUANA

Ybeth Luna-Solis^{1,2,a}, Horacio Vargas-Murga^{1,3,b}, Alberto Perales Cabrera^{1,2,4,c},
Ysela Agüero-Palacios^{1,2,d}, Carlos H. Contreras-Pizarro^{1,2,5,e},
Sara de la Torre Castillo^{1,2,e}

¹ Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi, Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

³ Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

⁴ Academia Nacional de Medicina, Lima, Perú.

⁵ Sociedad Científica de San Fernando, Lima, Perú.

^a Médico especialista en Psiquiatría, maestra en Gestión Estratégica de la Calidad y Auditoría Médica; ^b médico especialista en Psiquiatría y Psiquiatría de Niños y Adolescentes, doctor en Medicina; ^c médico especialista en Psiquiatría, doctor en Medicina; ^d estadística, magister en Estadística; ^e estudiante de Medicina.

El presente artículo forma parte del informe final de investigación «Asociación entre la percepción de discriminación por condición sociodemográfica y calidad de vida en población adulta de tres ciudades de la sierra del Perú» con código INSM 554-2023 de los autores Luna-Solis Y, Vargas-Murga HB, Perales A, Agüero-Palacios YD, Contreras CH, De la Torre A. Presentado y enviado al Instituto Nacional de Salud mental «Honorio Delgado-Hideyo Noguchi»-MINSA, en octubre del 2023.

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la relación entre la discriminación percibida y la calidad de vida se realizó un estudio analítico transversal de fuente secundaria. Se analizaron los datos de tres ciudades de la sierra peruana. La muestra de 3889 adultos fue agrupada en adultos con trastornos mentales (n=1499) y sin trastornos mentales (n=2390). Se utilizaron pruebas estadísticas de independencia y de comparación de grupos independientes para muestras complejas. La menor calidad de vida se encontró en el grupo de personas con trastornos mentales que se percibió discriminado en el último año por sexo (p<0,001), por edad (p<0,001), peso (p<0,001), forma de vestir (p<0,001), condición económica o social (p<0,001), nivel educativo (p<0,001), religión (p=0,008), amistades (p=0,005) y talla (p=0,008). En conclusión, las personas con algún trastorno mental de las ciudades de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz que percibieron discriminación en el último año presentaron menores promedios de calidad de vida que aquellos sin trastorno mental.

Palabras clave: Discriminación Percibida; Calidad de Vida; Población; Ciudades; Perú (Fuente: DeCS BIREME).

Citar como. Luna-Solis Y, Vargas-Murga H, Perales A, Agüero-Palacios, Contreras-Pizarro CH, de la Torre Castillo S. Discriminación percibida y calidad de vida en población adulta de tres ciudades de la sierra peruana. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):392-8. doi: 10.17843/rpmesp.2024.414.13615.

PERCEIVED DISCRIMINATION AND QUALITY OF LIFE OF THE ADULT POPULATION FROM THREE CITIES IN THE PERUVIAN HIGHLANDS

ABSTRACT

In order to determine the relationship between perceived discrimination and quality of life, we carried out a cross-sectional analytical study of secondary sources. Data from three cities in the Peruvian highlands were analyzed. The sample of 3889 adults was grouped into participants with mental disorders (n=1499) and without mental disorders (n=2390). We used statistical tests of independence and independent group comparison for complex samples. The lowest quality of life was found in the group of participants with mental disorders who perceived themselves discriminated in the last year by sex (p<0.001), age (p<0.001), weight (p<0.001), dress (p<0.001), economic or social status (p<0.001), educational level (p<0.001), religion (p=0.008), friendships (p=0.005) and height (p=0.008). In conclusion, people with a mental disorder in the cities of Ayacucho, Cajamarca and Huaraz who perceived discrimination during the last year had lower quality of life averages than those without a mental disorder.

Keywords: Perceived Discrimination; Quality of Life; Population; Cities; Peru (Source: Mesh NLM).

Correspondencia.

Ybeth Luna Solis;
ylunas@unmsm.edu.pe.

Recibido. 15/01/2024

Aprobado. 31/07/2024

En línea. 22/10/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

La discriminación percibida es aquella percepción que se tiene ante una actitud negativa o trato diferenciado debido a determinadas características particulares que poseen las personas según

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

sexo, edad, condición social, entre otros, estando relacionada con resultados negativos sobre la salud ⁽¹⁾. Asimismo, la calidad de vida es un constructo del bienestar psicológico, considerada equivalente al estado de salud e incluye componentes externos e individuales ⁽²⁾.

La relación entre discriminación percibida y calidad de vida ha sido estudiada en pacientes con enfermedades crónicas como el cáncer ⁽³⁾ o diabetes ⁽⁴⁾, y encontrando relaciones significativas cuando la discriminación percibida fue por raza o etnia ⁽³⁾. Así, en personas con algún trastorno mental, se ha encontrado relación significativa entre mayor estigma y peor calidad de vida ⁽⁵⁾.

En el Perú, la discapacidad que enfrentan las personas con trastornos mentales es importante ocupando el segundo lugar en el estudio de carga de enfermedad del 2019 ⁽⁶⁾, por lo que estudios sobre discriminación en lugares de la sierra se torna relevante por ser escasos y por enfocarse en personas con algún trastorno mental que hayan percibido discriminación por causas que no suelen ser estudiadas, y su relación con la calidad de vida ⁽⁷⁾.

En base a lo anterior, el objetivo fue determinar la relación entre la discriminación percibida y la calidad de vida en población adulta con algún trastorno mental, de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz, tres ciudades de la sierra peruana.

EL ESTUDIO

Diseño de estudio

Estudio analítico transversal de base secundaria proveniente del Estudio Epidemiológico de Salud Mental de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz del año 2017 del Instituto Nacional de Salud Mental «Honorio Delgado Hideyo Noguchi» (INSM «HD-HN») ⁽⁷⁾.

Población y criterios de selección

El estudio primario estuvo conformado por adultos de 18 años a más de edad, residentes habituales en las ciudades de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz. Se realizaron entrevistas directas e indirectas (ante algún problema en la comunicación). Se excluyeron a los que no desearon participar.

Tamaño de muestra y muestreo.

El estudio primario consideró una población infinita, obteniéndose una muestra final de 3889 adultos ⁽⁷⁾. El muestreo fue probabilístico, complejo y trietápico (conglomerados de viviendas, viviendas y personas), siendo la unidad de análisis aquella persona que cumplía con los criterios de selección del estudio primario ⁽⁷⁾. Cada ciudad del estudio constituyó un estrato, y en cada vivienda pudo seleccionarse a más de una persona de diferente unidad de análisis (adulto, adulto mayor, mujer unidad y adolescente) ⁽⁷⁾.

Variables

Persona con algún trastorno mental

Esta variable fue elaborada a partir de otras variables que forman parte de la encuesta MINI (Encuesta Neuropsiquiátrica Internacional) versión en español 5.0.0, adaptada lingüística-

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. La discriminación como determinante social negativo para la salud, conlleva limitaciones en diversos ámbitos, incluso afectando la calidad de vida de las personas. Su investigación se desarrolla principalmente en el contexto racial. Estudios sobre otros tipos de discriminación son escasos en la literatura científica.

Principales hallazgos. Las personas con trastornos mentales percibieron discriminación por diversas condiciones sociodemográficas y presentaron menores puntajes de calidad de vida.

Implicancias. La discriminación como conducta excluyente se facilita y torna más compleja en personas con alguna vulnerabilidad.

mente para los estudios epidemiológico del INSM «HD-HN» ⁽⁷⁾. Los trastornos mentales considerados para el presente estudio se encuentran detallados en el material suplementario (S1).

Discriminación percibida

Actitud de desvaloración hacia los otros, y que va desde el rechazo hasta conductas violentas, sin reconocer la igualdad de derechos entre las personas ⁽⁷⁾. Se mide a partir del Cuestionario de Discriminación ⁽⁸⁾. Esta variable fue incorporada en los cuestionarios epidemiológicos del INSM «HD-HN» a partir del estudio epidemiológico de salud mental en la sierra en el año 2003 ⁽⁹⁾, y analizado en su validez y confiabilidad (α de Cronbach=0,670) con la población de Iquitos, Pucallpa y Tarapoto ⁽¹⁰⁾. El cuestionario indaga por la prevalencia de vida y en los últimos 12 meses de sentirse rechazado o discriminado por diferentes características ⁽⁷⁾. Para el presente estudio solo se consideró la del último año: «En los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia ha sido Usted rechazado(a) o discriminado(a) por su sexo, edad, peso, color de piel, forma de vestir, condición económica o social, nivel educativo, religión, amistades, lugar de nacimiento, talla?, a partir de la cual se estimó la prevalencia en el último año». Esta última pregunta tuvo una respuesta en escala Likert (ninguna vez, rara vez, ocasionalmente, frecuentemente, muy frecuentemente) y que, para fines del presente estudio, se categorizó como variable dicotómica sí y no, correspondiendo a la categoría «no» aquellos que respondieron «ninguna vez». El contenido del cuestionario y adaptaciones se encuentran en el material suplementario (S3).

Calidad de vida

El índice de Calidad de Vida de Mezzich, elaborado en idioma español, fue adaptado y validado en Lima Metropolitana, y tiene una confiabilidad α de Cronbach de 0,870. Evalúa 10 áreas mediante una única pregunta con respuesta en escala Likert (que va desde 1=malo hasta 10=excelente) ^(11,12). El contenido del cuestionario y adaptaciones se encuentran en el material suplementario (S4).

Características sociodemográficas de la población

Se incluyó al sexo, edad, nivel de instrucción, religión y nivel de pobreza según autopercepción de cobertura de necesidades básicas con ingresos familiares⁽⁷⁾. Las categorías consideradas y adaptaciones para el estudio se encuentran en el material suplementario (S2).

Análisis estadístico

El procesamiento de datos se realizó utilizando el módulo de muestras complejas del programa SPSS V.21.0, este análisis se hizo con los datos ponderados. Se usó frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y la mediana y rango intercuartílico para la calidad de vida. La comparación de las prevalencias de los distintos tipos de discriminación entre los dos subgrupos se realizó mediante las pruebas chi-cuadrado convertidas al estadístico F, y para comparar las dimensiones de calidad de vida y para evaluar las diferencias entre las me-

dianas de la calidad de vida, según la discriminación en el último año, se aplicó la prueba U de Mann Whitney. El nivel de significancia (valor de p) se estableció en <0,05.

Aspectos éticos

Al ser un estudio de base secundaria fue exonerado de revisión con Oficio N° 43-2023-CIEI/INSM «HD-HN» por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del INSM «HD-HN». Asimismo, el estudio primario, del que proviene la base de datos anonimizada, fue aprobado con oficio N°002-2016-CIEI/INSM «HD-HN» por el CIEI de la misma institución.

HALLAZGOS

El total de participantes correspondió a 3889 adultos, de los cuales 1499 declararon tener algún trastorno mental. En la Tabla 1 se muestran las características sociodemográficas de los adultos de las ciudades de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población adulta de las ciudades de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz, 2017.

Características de la población	Muestra total		Trastorno mental (n=1499)		Sin trastorno mental (n=2390)	
	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Hombre	1550	47,35	577	45,50	973	48,46
Mujer	2339	52,65	922	54,50	1417	51,54
Grupo de edad						
18 - 24	748	21,15	229	16,88	519	23,72
25 - 44	1810	42,14	638	38,55	1172	44,30
45 - 64	882	26,42	389	30,61	493	23,90
65 a más	449	10,29	243	13,96	206	8,08
Grado de instrucción ^a						
Sin instrucción/Inicial / Preescolar	201	5,06	110	7,05	91	3,86
Primaria	606	14,78	259	17,37	347	13,23
Secundaria/bachillerato	1171	29,13	457	29,43	714	28,94
Superior no universitario	594	14,52	205	12,97	389	15,45
Superior universitario/posgrado	1316	36,51	468	33,17	848	38,52
Religión						
Católica	2866	73,45	1098	72,57	1768	73,98
Evangélica	587	14,66	228	15,36	359	14,24
Otras religiones	232	6,41	89	6,36	143	6,44
Ninguna	204	5,48	84	5,72	120	5,33
Nivel de pobreza según autopercepción de cobertura de necesidades básicas con ingresos familiares ^a						
Pobres extremos	55	1,21	27	1,21	28	1,20
Pobres básicos	860	21,26	361	22,32	499	20,62
No pobres básicos	2060	53,15	756	52,46	1304	53,57
No pobres	904	24,38	353	24,01	551	24,61
Ciudades						
Ayacucho	1188	22,70	567	45,28	728	36,39
Cajamarca	1295	39,73	456	31,17	950	41,42
Huaraz	1406	37,57	476	23,55	712	22,18

^a Presentan valores perdidos (información ausente o faltante)

Discriminación percibida según tipo de discriminación

La proporción de discriminación en el último año en el grupo de personas que manifestaron algún trastorno mental en comparación con los que no lo manifestaron resultó significativa, con excepción a la discriminación por la religión ($p=0,802$) y amistades ($p=0,151$) (Tabla 2).

Calidad de vida

La mediana de la calidad de vida de la población estudiada fue de 7,9 (RIC: 7,1-8,5) (Tabla 3).

Los adultos con algún trastorno mental obtuvieron una mediana de 7,6 (RIC: 6,8-8,3), resultando menor en comparación con aquellos no presentaron algún trastorno mental 8,0 (RIC: 7,3-8,7), siendo esta diferencia significativa ($p<0,01$) (Tabla 3).

Tabla 2. Prevalencia de discriminación percibida anual según tipos de discriminación en la población adulta que declaró tener algún trastorno mental de las ciudades de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz, 2017.

Percepción de Discriminación anual según tipos de discriminación	Muestra total		Trastorno mental		Sin trastorno mental		Valor de P ^a
	n=3889	%	n=1499	%	n=2390	%	
Sexo							
Sí	79	2,0	42	2,8	37	1,6	0,028
No	3809	98,0	1457	97,2	2352	98,4	
Edad							
Sí	127	3,5	75	5,2	52	2,5	0,001
No	3762	96,5	1424	94,8	2338	97,5	
Peso							
Sí	118	3,5	68	5,2	50	2,5	0,001
No	3768	96,5	1431	94,8	2337	97,5	
Color de piel							
Sí	42	1,1	24	1,7	18	0,7	0,015
No	3847	98,9	1475	98,3	2372	99,3	
Forma de vestir							
Sí	95	3,0	52	4,3	43	2,1	0,007
No	3792	97,0	1447	95,7	2345	97,9	
Condición económica o social							
Sí	143	3,5	76	5,0	67	2,7	0,001
No	3743	96,5	1423	95,0	2320	97,3	
Nivel educativo							
Sí	113	2,9	66	4,5	47	1,9	<0,001
No	3764	97,1	1426	95,5	2338	98,1	
Religión							
Sí	59	1,8	25	1,9	34	1,7	0,802
No	3813	98,2	1465	98,1	2348	98,3	
Amistades							
Sí	42	1,6	22	2,2	20	1,2	0,151
No	3846	98,4	1476	97,8	2370	98,8	
Lugar de nacimiento							
Sí	48	1,3	29	2,2	19	0,7	<0,001
No	3840	98,7	1470	97,8	2370	99,3	
Talla							
Sí	64	2,0	39	3,7	25	1,1	<0,001
No	3824	98,0	1459	96,3	2365	98,9	

^aContraste de independencia para muestras complejas (pruebas chi-cuadrado convertidas al estadístico F).

Tabla 3. Calidad de vida en población adulta, que declaró tener algún trastorno mental, de las ciudades de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz, 2017.

Calidad de vida	Muestra total			Trastorno mental			Sin trastorno mental			Valor de P ^a
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	
Promedio de calidad de vida total	7,9	7,1	8,5	7,6	6,8	8,3	8,0	7,3	8,7	<0,001
Bienestar físico	8,0	6,0	9,0	7,0	6,0	8,0	8,0	7,0	9,0	<0,001
Bienestar psicológico emocional	8,0	7,0	9,0	8,0	6,0	8,0	8,0	7,0	9,0	<0,001
Autocuidado y funcionamiento independiente	8,0	8,0	9,0	8,0	7,0	9,0	9,0	8,0	10,0	<0,001
Funcionamiento ocupacional	8,0	8,0	9,0	8,0	7,0	9,0	8,0	8,0	9,0	<0,001
Funcionamiento interpersonal	8,0	7,0	9,0	8,0	7,0	9,0	8,0	7,0	9,0	<0,001
Apoyo social emocional	8,0	7,0	9,0	8,0	6,0	8,0	8,0	7,0	9,0	<0,001
Apoyo comunitario y de servicios	7,0	5,0	8,0	6,0	5,0	8,0	7,0	6,0	8,0	<0,001
Plenitud personal	8,0	7,0	9,0	8,0	6,0	8,0	8,0	7,0	9,0	<0,001
Satisfacción espiritual	8,0	7,0	9,0	8,0	7,0	9,0	8,0	8,0	9,0	<0,001
Calidad de vida global	8,0	7,0	9,0	8,0	7,0	9,0	8,0	8,0	9,0	<0,001

^a Prueba U de Mann-Whitney, Q1: cuartil 1, Q3: cuartil 3.

Discriminación percibida y calidad de vida

Para la población con algún trastorno mental, el promedio de calidad de vida fue menor cuando se relacionó con la discriminación percibida en el último año en todos los tipos de discriminación ($p < 0,001$) exceptuando el color de piel ($p = 0,326$) y lugar de nacimiento ($p = 0,838$) (Tabla 4). Hubo diferencia significativa en la calidad de vida promedio de las personas sin trastorno mental que percibieron discriminación en el último año, los promedios más bajos de calidad de vida se relacionaron con la discriminación percibida por peso ($p < 0,001$), nivel educativo ($p = 0,003$), forma de vestir ($p = 0,011$), amistades ($p < 0,001$), talla ($p = 0,013$) y condición económica o social ($p = 0,034$) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La discriminación en el último año en personas con algún trastorno mental fue mayor que en las personas sin trastorno mental, resultado parecido a una encuesta nacional del Perú, donde se encontró una mayor percepción de discriminación en personas con discapacidad intelectual o mental, entre otros⁽¹³⁾. En el estudio de Alonso *et al.*⁽¹⁴⁾, en personas con trastornos mentales, encontraron que el 18% ($n = 1851$) experimentó discriminación, incluso más que aquellas con problemas de salud física crónicas.

Los tipos de discriminación percibidos más frecuentemente reportados por adultos con algún trastorno mental fueron por condición socioeconómica o social, edad, peso y nivel educativo. Esto coincide con el estudio de Amirova *et al.*⁽¹⁵⁾, quienes hallaron en Inglaterra que lo más frecuente fue la discriminación por situación económica, y con una encues-

ta nacional chilena, donde la discriminación por situación socioeconómica (21%) y por edad (17%) fueron las más prevalentes⁽¹⁶⁾. Amirova *et al.*⁽¹⁵⁾ también encontraron que, en Estados Unidos, la discriminación por sexo fue la más frecuente, principalmente en mujeres. Entre nuestros resultados destaca también la discriminación por sexo. Al respecto, debemos recordar que las mujeres en diversas partes del mundo se encuentran más expuestas al sexismo, que impacta de manera negativa en su calidad de vida⁽¹⁷⁾, por lo que nuestros hallazgos podrían reflejar parte de la idiosincrasia cultural de las regiones de la sierra peruana.

Se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida entre las dos submuestras, teniendo menores medianas los adultos con algún trastorno mental, principalmente en las dimensiones de la calidad de vida relacionada con el apoyo comunitario y el bienestar físico, estos resultados son compatibles con el estudio de Cedillo *et al.*⁽¹⁸⁾, quienes encontraron que el incremento de las limitaciones en el funcionamiento de la persona con algún tipo de discapacidad disminuía su calidad de vida. Asimismo, en el estudio de Alonso *et al.*⁽¹⁴⁾, la menor calidad de vida en personas con trastornos mentales se asoció al estigma percibido.

Aunque se torna difícil realizar comparaciones por la escasez de estudios entre discriminación percibida y calidad de vida en población con algún trastorno mental, y por la utilización de diferentes escalas, se destaca el estudio de Ng *et al.*⁽¹⁹⁾, en 380 personas adultas migrantes en Hong Kong, en quienes se encontró asociación negativa entre la discriminación percibida y tres dimensiones de la calidad de vida (salud física, psicológica y el medio ambiente) de las cuatro evaluadas con el cuestionario «WHOQOL-BREF». Por otro lado, los diferentes tipos de discriminación interactúan entre sí, y que

Tabla 4. Relación entre discriminación percibida anual y calidad de vida en población adulta en las ciudades de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz, 2017.

Percepción de discriminación anual	Calidad de vida														
	Muestra total					Trastorno mental					Sin trastorno mental				
	n	Mediana	Q1	Q3	Valor de p ^a	n	Mediana	Q1	Q3	Valor de p ^a	n	Mediana	Q1	Q3	Valor de p ^a
Sexo															
No	3763	7,90	7,20	8,50	<0,001	1444	7,60	6,80	8,30	<0,001	2316	8,00	7,40	8,70	0,050
Sí	79	7,10	6,30	7,80		42	6,70	5,70	7,20		37	7,50	6,90	8,30	
Edad															
No	3717	7,90	7,20	8,50	<0,001	1412	7,60	6,90	8,30	<0,001	2302	8,00	7,40	8,70	0,304
Sí	126	7,30	6,40	8,10		74	6,70	5,80	7,90		52	7,80	6,80	8,50	
Peso															
No	3722	7,90	7,20	8,60	<0,001	1418	7,60	6,80	8,30	<0,001	2301	8,00	7,40	8,70	<0,001
Si	118	7,20	6,70	8,00		68	7,10	6,10	7,70		50	7,20	7,00	8,00	
Color de piel															
No	3801	7,90	7,10	8,50	0,272	1462	7,60	6,80	8,30	0,326	2336	8,00	7,30	8,70	0,946
Sí	42	7,50	6,70	8,40		24	6,90	6,70	8,00		18	8,20	6,80	8,40	
Forma de vestir															
No	3746	7,90	7,20	8,50	<0,001	1434	7,60	6,80	8,30	<0,001	2309	8,00	7,40	8,70	0,011
Sí	95	7,10	6,30	7,90		52	6,70	6,10	7,60		43	7,40	6,80	8,10	
Condición económica o social^a															
No	3697	7,90	7,20	8,50	<0,001	1411	7,60	6,80	8,30	0,001	2284	8,00	7,40	8,70	0,034
Sí	143	7,30	6,40	8,20		75	7,00	6,40	7,90		67	7,90	7,10	8,40	
Nivel educativo															
No	3718	7,90	7,20	8,50	<0,001	1413	7,60	6,80	8,30	<0,001	2302	8,00	7,40	8,70	0,003
Sí	113	7,20	6,40	8,00		66	7,10	5,80	8,00		47	7,30	6,80	8,20	
Religión															
No	3766	7,90	7,10	8,50	0,248	1452	7,60	6,80	8,30	0,008	2312	8,00	7,30	8,70	0,413
Sí	59	7,60	7,00	8,60		25	6,80	5,70	7,60		34	8,00	7,40	8,90	
Amistades															
No	3800	7,90	7,10	8,50	<0,001	1463	7,60	6,80	8,30	0,005	2334	8,00	7,40	8,70	<0,001
Sí	42	6,90	6,00	7,40		22	6,30	5,70	7,30		20	7,40	6,90	7,50	
Lugar de nacimiento															
No	3794	7,90	7,10	8,50	0,389	1457	7,60	6,80	8,30	0,838	2334	8,00	7,30	8,70	0,831
Sí	48	7,90	6,70	8,50		29	7,50	6,40	8,50		19	8,00	6,80	8,70	
Talla															
No	3778	7,90	7,20	8,50	<0,001	1446	7,60	6,80	8,30	0,008	2329	8,00	7,40	8,70	0,013
Sí	64	7,10	6,30	7,70		39	7,00	5,80	7,50		25	7,40	7,00	8,00	

^a Prueba U de Mann-Whitney.

mediados por la experiencia discriminatoria, afectan la calidad de vida de las personas que los perciben ⁽¹⁷⁾. Aunque este enfoque de investigación no ha sido parte del nuestro se resalta para investigaciones futuras.

El presente estudio debe interpretarse considerando diversas limitaciones. Primero, al ser un estudio de fuente secundaria, la pregunta de investigación se respondió ciñéndose a los datos existentes. Otra limitación fue el sesgo de memoria (las preguntas recurren a los recuerdos del entrevistado). También el posible sesgo de medición (los instrumentos se validaron en castellano, aun cuando en la población del estudio existe quechua hablan-

tes y con un contexto cultural distinto), y de deseabilidad social (por el carácter sensible de las preguntas). Cabe mencionar que en el estudio original se realizó una prueba piloto para obtener información válida y confiable ⁽⁷⁾. Pudo existir problema de comprensión sobre la discriminación por amistad, por un lado, puede hacer referencia a las amistades que tiene determinada persona, o que sus amistades la discriminan por diferentes motivos. Asimismo, al agruparse las respuestas en escala Likert de cinco a dos categorías, no se identificó si a mayor frecuencia de discriminación percibida había menor calidad de vida. Finalmente, no se pudo asociar la discriminación percibida y calidad de vida según

la ciudad, debido a la ausencia de valores en alguno de los tres subgrupos formados.

Más allá de las limitaciones expuestas, el estudio tiene varias fortalezas, como contar con una muestra representativa, y ser uno de los primeros en comparar la relación entre discriminación percibida y la calidad de vida en personas con algún trastorno mental de ciudades de la sierra peruana, siendo meritorio el estudio por la escasa información sobre cuánto afecta la discriminación percibida en el bienestar.

En conclusión, las personas con trastornos mentales de las ciudades de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz que percibieron discriminación en el último año presentaron menores promedios de calidad de vida que aquellos sin trastorno mental. Se recomienda continuar investigaciones sobre este determinante social que genera conflictos e influye negativamente en la consolidación del país.

Agradecimientos. Se agradece a la licenciada Natali Rubina Camargo por el apoyo estadístico.

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

Roles según CRediT. YLS: conceptualización, metodología, supervisión, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición, administración del proyecto. HVM: conceptualización, metodología, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición. APC: conceptualización, metodología, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición. YAP: conceptualización, metodología, análisis formal, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición. CCP: conceptualización, metodología, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición. SDC: conceptualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Financiamiento. Autofinanciado. La presente investigación formó parte del Plan Operativo Anual (POA) de la Oficina Ejecutiva de Investigación y Docencia Especializada (OEAIDE) del INSM «HD-HN». – MINSA, por lo que se realizó dentro del horario laboral de YLS y HVM, aunque no hubo presupuesto asignado. El resto de autores son externos al instituto y no percibieron ninguna remuneración o salario.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pascoe EA, Smart L. Perceived discrimination and Health: A Meta-Analytic Review. *Psychol Bull.* 2009;135(4):531-554. doi: [10.1037/a0016059](https://doi.org/10.1037/a0016059).
- Wimmelmann CL, Mortensen EL, Hegelund ER, Folker AP, Strizzi JM, Dammeyer J, et al. Associations of personality traits with quality of life and satisfaction with life in a longitudinal study with up to 29-year follow-up. *Pers Individ Dif.* 2020; 156: 109725. doi: [10.1016/j.paid.2019.109725](https://doi.org/10.1016/j.paid.2019.109725).
- Merluzzi TV, Philip EJ, Zhang Z, Sullivan C. Perceived discrimination, coping, and quality of life for African-American and Caucasian persons with cancer. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol.* 2015;21(3):337-44. doi: [10.1037/a0037543](https://doi.org/10.1037/a0037543).
- Achuko O, Walker RJ, Campbell JA, Dawson AZ, Egede LE. Pathways Between Discrimination and Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(3):151-8. doi: [10.1089/dia.2015.0305](https://doi.org/10.1089/dia.2015.0305).
- Degnan A, Berry K, Humphrey C, Bucci S. The relationship between stigma and subjective quality of life in psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2021;85:102003. doi: [10.1016/j.cpr.2021.102003](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102003).
- Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019. Ministerio de Salud. 2023 [citado el 21 de julio del 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf>.
- Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio epidemiológico de salud mental en Ayacucho, Cajamarca y Huaraz 2017. Informe General. *Anales de Salud Mental.* 2020;36(1y2):1-449.
- Instituto Nacional de Salud Mental. Confiabilidad y Validez de los Cuestionarios de los Estudios Epidemiológicos de Salud Mental de Lima y de la Selva Peruana. *Anales de Salud Mental.* 2009;25(supl.1):1-260.
- Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio epidemiológico de Salud Mental en la Sierra Peruana 2003. Informe General. *Anales de Salud Mental.* 2003;19(1y2):1-218.
- Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio epidemiológico de salud mental en la selva peruana 2004. Informe General. *Anales de Salud Mental.* 2005;21(1y2):1-214.
- Mezzich JE, Ruipérez MA, Ion G, Liu J, Mamad S. The Spanish version of the quality of life index: presentation and validation. *J Nerv Ment Dis.* 2000;188(5):301-305. doi: [10.1097/00005053-200005000-00008](https://doi.org/10.1097/00005053-200005000-00008).
- Robles Y, Saavedra JE, Mezzich JE, Sanz Y, Padilla M, Mejía O. Índice de Calidad de Vida: Validación en una muestra peruana. *Anales de Salud Mental.* 2010;26(2):33-43.
- Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. II encuesta nacional de derechos humanos. Informe Completo. [Internet]. Lima: MINJUSDH; 2019 [citado el 16 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1611180/3.-Informe-completo-de-la-II-Encuesta-Nacional-de-Derechos-Humanos.pdf?v=1611855402>.
- Alonso J, Buron A, Rojas-Farreras S, De Graaf R, Haro JM, De Girolamo G, et al. Perceived stigma among individuals with common mental disorders. *J Affect Disord.* 2009;118(1-3):180-186. doi: [10.1016/j.jad.2009.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.006).
- Amirova A, Rimes KA, Hackett RA. Perceived discrimination in middle-aged and older adults: Comparison between England and the United States. *Front. Public Health.* 2022;10:975776. doi: [10.3389/fpubh.2022.975776](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.975776).
- Centro UC de Políticas Públicas. 2a Consulta Discriminación. Informe final. Resultados según consulta nacional discriminación. [Internet]. Chile: Ministerio Secretaría General de Gobierno; 2021 [citado el 17 de febrero de 2023] Disponible en: <https://politicaspUBLICAS.uc.cl/publicacion/2o-consulta-nacional-de-discriminacion-informe-final/>.
- Oliveira F, Bastos JL, Moretti-Pires RO. Interseccionalidade, discriminação e qualidade de vida na população adulta de Florianópolis, Sul do Brasil. *Cad Saude Pública.* 2021;37(11):e00042320. doi: [10.1590/0102-311X00042320](https://doi.org/10.1590/0102-311X00042320).
- Cedillo ML, Espinoza A, Bayarre HD, Serrano AC. Funcionalidad general y calidad de vida percibida en personas con discapacidad. Azuay-Ecuador, 2020. *Rev Cubana Inv Bioméd* [Internet]. 2021 [citado el 10 de octubre de 2023];40(4). Disponible en: <https://revbiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2388>.
- Ng IFS, Lee S-Y, Wong WKF, Chou K-L. Effects of Perceived Discrimination on the Quality of Life Among New Mainland Chinese Immigrants to Hong Kong: A Longitudinal Study. *Soc Indic Res.* 2015;120(3):817-834. doi: [10.1007/s11205-014-0615-9](https://doi.org/10.1007/s11205-014-0615-9).

ORIGINAL BREVE

FRECUENCIA DE DESNUTRICIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA GRADO V EN HEMODIÁLISIS

Luis Ángel Rodríguez-Chávez^{1,2,a}, Solessi Ramírez-Pachamango^{1,b},
Cristhian Renzho Elsayed Rodríguez-Mendoza^{2,c}

¹ Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

² Centro de investigación en medicina interna del Hospital de Alta Complejidad de La Libertad «Virgen de la Puerta», Trujillo, Perú.

^a Médico especialista en Medicina Interna, maestro en Ciencias en Investigación Clínica; ^b estudiante de Medicina;

^c Ingeniero estadístico; maestro en Estadística Aplicada.

El presente estudio forma parte de la tesis: Ramírez-Pachamango, S. Factores asociados a desnutrición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica grado V en hemodiálisis [tesis de pregrado]. Trujillo: Facultad de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego; 2023. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12759/22892>.

RESUMEN

El objetivo fue determinar la frecuencia de desnutrición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica grado V en hemodiálisis, para ello se realizó un estudio observacional transversal. La muestra estuvo constituida por 105 pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad renal crónica grado V que recibieron hemodiálisis en el Hospital de Alta Complejidad «Virgen de la Puerta» de Trujillo, Perú. Se aplicó la Escala Malnutrition–Inflammation Score (MIS), 97 (92,4%) pacientes presentaron desnutrición, dividido en 20% con desnutrición leve, 37,1% con desnutrición moderada y 35,3% con desnutrición grave; solo 8 pacientes (7,6%) presentaron estado nutricional normal. En conclusión, existe una alta frecuencia de desnutrición entre los pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica grado V que reciben hemodiálisis.

Palabras clave: Desnutrición; Enfermedad Renal Crónica; Hemodiálisis (fuente: DeCS BIREME).

FREQUENCY OF MALNUTRITION IN ADULT PATIENTS WITH STAGE V CHRONIC KIDNEY DISEASE ON HEMODIALYSIS

ABSTRACT

This was a cross-sectional observational study that aimed to determine the frequency of malnutrition in adult patients with stage V chronic kidney disease on hemodialysis. The sample consisted of 105 adult patients diagnosed stage V chronic kidney disease who received hemodialysis at the “Virgen de la Puerta” High Complexity Hospital in Trujillo, Peru. We applied the Malnutrition-Inflammation Score (MIS), 97 (92.4%) patients presented malnutrition, of which 20% had mild malnutrition, 37.1% had moderate malnutrition and 35.3% had severe malnutrition; only 8 patients (7.6%) presented normal nutritional status. In conclusion, we found a high frequency of malnutrition among patients diagnosed with stage V chronic kidney disease receiving hemodialysis.

Keywords: Malnutrition; Chronic Kidney Failure; Hemodialysis (source: MeSH NLM).

Citar como. Rodríguez-Chávez LA, Ramírez-Pachamango S, Rodríguez-Mendoza CRE. Frecuencia de desnutrición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica grado V en hemodiálisis. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):399-404. doi: [10.17843/rpmesp.2024.414.13638](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2024.414.13638).

Correspondencia.

Luis Ángel Rodríguez-Chávez;
luisangell982@hotmail.com

Recibido. 22/01/2024

Aprobado. 18/09/2024

En línea. 21/10/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCION

La enfermedad renal crónica (ERC) se considera un problema mundial de salud pública, consiste en un síndrome clínico secundario a anomalías de la función y/o la estructura renal y tiene como característica una evolución lenta, progresiva e irreversible^(1,2,3). Se considera que una persona tiene ERC cuando mantiene durante tres meses o más, una tasa de filtrado glo-

merular (TFG) <60 ml/min/1,73 m² o daño de la estructura renal evidenciado en marcadores de laboratorio o imágenes. Esta suele evolucionar hacia etapas más avanzadas pudiendo llegar incluso a la muerte, por lo que es fundamental el diagnóstico y manejo temprano y adecuado ^(1,2).

La ERC tiene una prevalencia global del 11 al 13%, siendo la prevalencia estimada del grado V del 0,1% ⁽⁴⁾. En el Perú, la ERC es considerada una de las principales causas de muerte y se estima que su prevalencia en algunas de las regiones es aproximadamente del 16,8%, mientras que, la prevalencia en grado V es de 0,2% ⁽⁴⁾. Según datos brindados por el Seguro Social en Salud (EsSalud) de La Libertad, el número de pacientes que reciben hemodiálisis va en aumento, con aproximadamente 150 pacientes nuevos por año. En el 2023, en el hospital de alta complejidad «Virgen de la Puerta» se realizaron 1567 sesiones de hemodiálisis, las que, casi en su totalidad, correspondieron a ERC, con un gasto aproximado de 12 mil dólares por paciente al año ⁽⁵⁾.

Los pacientes que padecen los últimos grados de esta enfermedad (IV y V), son los que presentan la mayoría de complicaciones debido a la disminución de la TFG; estas complicaciones incluyen la hipertensión arterial, anemia, trastorno mineral óseo, neuropatía y desnutrición ⁽⁶⁾. Si, además, reciben terapia de reemplazo renal, se generan alteraciones metabólicas y nutricionales que implican inflamación crónica y catabolismo de proteínas, afectando de manera negativa el estado nutricional ⁽⁷⁾; además se suma que, en los pacientes sometidos a hemodiálisis, si bien dicha terapia elimina la mayor parte de los desechos en poco tiempo, también puede eliminar nutrientes importantes para el organismo. En este grupo de pacientes, la prevalencia de desnutrición oscila entre el 10 al 70% según la herramienta de diagnóstico ⁽⁸⁾. La desnutrición es un factor de riesgo que aumenta la morbimortalidad de los pacientes independientemente de la patología a la que este asociada (sea clínica o quirúrgica) ⁽⁹⁾.

El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de la desnutrición en los pacientes con ERC grado V en hemodiálisis; la importancia del presente estudio radica en que permite obtener datos de la prevalencia alta de desnutrición en los pacientes que reciben hemodiálisis como terapia de reemplazo renal, así mismo permite identificar a los pacientes para realizar la intervención nutricional como inicio de actividades de la unidad de soporte metabólico nutricional de nuestro hospital.

EL ESTUDIO

Diseño y población del estudio

Estudio transversal analítico realizado en la unidad de hemodiálisis del Hospital de Alta Complejidad «Virgen de la Puerta». Este hospital pertenece a EsSalud, tiene la categoría III E oncológico; es decir un hospital del tercer nivel de atención especializado en oncología, con atenciones, además de

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Se desconoce la frecuencia de la desnutrición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica grado V en hemodiálisis en el Hospital de Alta Complejidad De La Libertad «Virgen de la Puerta».

Principales hallazgos. Existe una alta frecuencia de desnutrición en los pacientes en hemodiálisis (92,4%), predominando la desnutrición moderada/severa (72,4%).

Implicancias. Este estudio permite conocer la situación de la desnutrición en los pacientes en hemodiálisis con la finalidad de iniciar la intervención nutricional temprana, además se brindan datos importantes que se suman a la evidencia disponible.

otras patologías, que requieran de capacidad resolutive del tercer nivel de atención. Este hospital es centro de referencia de las redes asistenciales de La Libertad, Cajamarca, Tarapoto y Ancash. Atiende pacientes con pluripatologías entre las que destacan las cardiometabólico y oncológicas.

Criterios de selección

Los criterios de inclusión fueron a pacientes con edad mayor a 18 años, de ambos sexos, que asisten al programa de hemodiálisis regularmente (cumplen la frecuencia de sesiones establecidas por indicación médica). Se excluyeron a pacientes que decidieron retirarse voluntariamente del estudio y a pacientes gestantes.

Tamaño de muestra

La muestra fue de tipo censal y estuvo conformada por la totalidad de la población, 105 pacientes de programa regular de hemodiálisis ⁽⁵⁾, no hubo pacientes excluidos, debido a que todos aceptaron participar en el estudio luego de explicarles que se trataba de las acciones de la unidad de soporte metabólico nutricional del hospital, no hubo pacientes gestantes.

Recolección de datos

La entrevista se realizó al paciente en compañía de su familiar en la unidad de hemodiálisis del hospital, donde se les explicó el tipo de estudio y su metodología, y se les informó que el estudio forma parte del programa de inicio de las actividades de la Unidad de Soporte Metabólico/Nutricional (USMEN) en la unidad de hemodiálisis. El paciente y su familiar luego de aceptar participar en el estudio firmaron el consentimiento informado. Luego, se les realizó las preguntas de la ficha de recolección de datos y de la Escala de Malnutrición-Inflamación (MIS). Finalmente, se revisó las historias clínicas para completar los datos faltantes de la MIS ⁽⁷⁾.

Variables

La desnutrición se midió con la Escala de Malnutrición-Inflamación o Malnutrition-Inflammation Score (MIS) que incluye 10 parámetros: cambio de peso seco al final hemodiálisis, ingesta alimentaria, síntomas gastrointestinales, capacidad funcional, comorbilidad incluido los años de diálisis, disminución de depósitos de grasa o pérdida de grasa subcutánea, signos de pérdida de masa muscular, índice de masa corporal, albúmina sérica y transferrina sérica; dividido en cuatro apartados: historia nutricional, examen físico, índice de masa corporal y parámetros laboratoriales. Un puntaje menor a 3 es considerado normal, de 3 a 5 puntos es desnutrición leve, de 6 a 8 puntos es desnutrición moderada y un puntaje mayor a 8 es desnutrición grave. Esta escala está validada en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis ⁽⁷⁾.

Adicionalmente, se incluyeron variables como la edad, sexo, procedencia, polifarmacia (uso de más de cuatro medicamentos al día), tiempo de diagnóstico de enfermedad renal crónica, tiempo en el programa de hemodiálisis, número de hospitalizaciones en el último año.

Análisis Estadístico

La información fue analizada con el paquete estadístico SPSS V25.0. Los resultados se presentan en frecuencias y

porcentajes en tablas simples y cruzadas para las variables cualitativas.

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego (resolución comité bioética N°0770-2023-UPAO), y por el Comité de Ética de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia de la Red Asistencial de EsSalud – La Libertad (P.I N° 119 CIYE-O.C.I Y D-RALL-ESSALUD-2023). Además, el paciente y familiar acompañante firmaron el consentimiento informado.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características sociodemográficas de los pacientes con ERC grado V en hemodiálisis, se observa que el 52,4% (n=55) fueron del sexo masculino y el 47,6% (n=50) de sexo femenino. La mayoría de los pacientes eran mayores de 60 años con un 57,1% (n=60), tenían el grado de instrucción secundaria con 45,7% (n=48) y estado civil casado con 54,3% (n=57).

La tabla 2 se muestra que el 7,6% (n=8) de pacientes presentaron un estado nutricional normal, mientras que el 20% (n=21) presentó desnutrición leve, el 37,1% (n=39) desnu-

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes adultos con enfermedad renal crónica grado V en hemodiálisis agrupados según el estado de nutrición.

Variable	Total	Normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición grave
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Edad					
Menor de 60 años	45 (42,9)	5 (6,2)	11 (52,4)	19 (48,7)	10 (27,0)
Mayor e igual de 60 años	60 (57,1)	3 (37,5)	10 (47,6)	20 (51,3)	27 (73,0)
Sexo					
Masculino	55 (52,4)	6 (75,0)	13 (61,9)	21 (53,8)	15 (40,5)
Femenino	50 (47,6)	2 (25,0)	8 (38,1)	18 (46,2)	22 (59,5)
Grado de instrucción					
Sin estudios	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,4)
Primaria	24 (22,9)	1 (12,5)	3 (14,2)	8 (20,5)	12 (32,4)
Secundaria	48 (45,7)	6 (75,0)	9 (42,9)	18 (46,2)	15 (40,6)
Superior	31 (29,5)	1 (12,5)	9 (42,9)	13 (33,3)	8 (21,6)
Estado civil					
Soltero	17 (16,2)	2 (25,0)	0 (0,0)	9 (23,1)	6 (16,2)
Casado	57 (54,3)	4 (50,0)	14 (66,7)	21 (53,8)	18 (48,7)
Divorciado	6 (5,7)	1 (12,5)	0 (0,0)	2 (5,1)	3 (8,1)
Conviviente	13 (12,4)	0 (0,0)	4 (19,0)	6 (15,4)	3 (8,1)
Viudo	12 (11,4)	1 (15,5)	3 (14,3)	1 (2,6)	7 (18,9)
Procedencia					
Rural	38 (36,2)	2 (25,0)	5 (23,8)	14 (35,9)	17 (45,9)
Urbano	67 (63,8)	6 (75,0)	16 (76,2)	25 (64,1)	20 (54,1)

Tabla 2. Comorbilidades y características de los pacientes adultos con enfermedad renal crónica grado V en hemodiálisis agrupados según el estado de nutrición.

Variable	Total	Normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición grave
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diabetes mellitus tipo 2					
No	49 (46,7)	6 (12,2)	9 (18,4)	16 (32,7)	18 (36,7)
Si	56 (53,3)	2 (3,6)	12 (21,4)	23 (41,0)	19 (33,9)
Hipertensión arterial					
No	7 (6,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (57,1)	2 (28,6)
Si	98 (93,3)	7 (7,2)	21 (21,4)	35 (35,7)	35 (35,7)
Polifarmacia					
No	33 (31,4)	3 (9,1)	2 (6,1)	18 (54,5)	10 (30,3)
Si	72 (68,6)	5 (6,9)	19 (26,4)	21 (29,2)	27 (37,5)
Tiempo de diagnóstico de ERC grado V					
Menor a 1 año	7 (6,7)	1 (14,2)	0 (0,0)	3 (42,9)	3 (42,9)
De 1 a 4 años	39 (37,1)	5 (12,9)	8 (20,5)	16 (41,0)	10 (25,6)
Mayor a 4 años	59 (56,2)	2 (3,4)	13 (22,0)	20 (33,9)	24 (40,7)
Tiempo en programa de hemodiálisis					
Menor a 1 año	24 (22,9)	3 (12,5)	4 (16,7)	8 (33,3)	9 (37,5)
De 1 a 4 años	48 (45,7)	5 (10,4)	9 (18,7)	21 (43,8)	13 (27,1)
Mayor a 4 años	33 (31,4)	0 (0,0)	8 (24,2)	10 (30,3)	15 (45,5)
Número de sesiones de hemodiálisis por semana					
1	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
2	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
3	102 (97,1)	8 (7,8)	21 (20,6)	38 (37,3)	35 (34,3)
Número de hospitalizaciones en el último año					
Menos de 3	84 (80,0)	7 (8,3)	18 (21,4)	34 (40,5)	25 (29,8)
3 o más	21 (20,0)	1 (4,7)	3 (13,4)	5 (23,8)	12 (57,1)

ERC: enfermedad renal crónica

trición moderada y el 35,5% (n=37) desnutrición grave. Sobre las comorbilidades, la más frecuente fue la hipertensión arterial con el 93,3% (n=98), diabetes mellitus tipo 2 con 53,3% (n=56), y polifarmacia con 68,6% (n=72).

En cuanto a las características de la ERC y su tratamiento, el 56,2% (n=59) de pacientes tenían más cuatro años con el diagnóstico de ERC, el 31,4% (n=33) de los pacientes llevaban más de cuatro años recibiendo hemodiálisis y el 97,1% (n=102) de pacientes asistían a tres sesiones de hemodiálisis por semana, el 80% (n=84) de pacientes tuvieron menos de tres ingresos a hospitalización en el último año.

DISCUSIÓN

En este estudio de pacientes con ERC grado V en hemodiálisis (n=105), el 52,4% fueron hombres y el 57,1% mayores de 60 años. El 92,4% presentó algún grado de desnutrición: leve (20%), moderada (37,1%) o grave (35,5%). Las comor-

bilidades más comunes fueron hipertensión arterial (93,3%) y diabetes mellitus tipo 2 (53,3%). El 56,2% de los pacientes tenían más de cuatro años con diagnóstico de ERC, el 97,1% asistía a tres sesiones de hemodiálisis por semana, y el 80% tuvo menos de tres hospitalizaciones en el último año.

En relación con el estado nutricional de los pacientes, se observó que solo el 7,6% presentaba un estado nutricional normal, mientras que el 92,4% mostraba algún grado de desnutrición. Esto coincide con lo reportado por Vásquez *et al.*, quienes, en un estudio realizado en Chiclayo (Perú), encontraron que el 4% de sus pacientes tenía un estado nutricional normal, mientras que el 96% presentaba algún grado de desnutrición⁽¹⁰⁾. Estas cifras similares podrían atribuirse al uso de la misma escala y, en particular, al empleo del mismo punto de corte (puntaje mayor o igual a 3) para determinar la presencia de desnutrición en este grupo de pacientes. Sin embargo, la frecuencia de desnutrición varía cuando se emplean diferentes escalas de medición. Por ejemplo, Oliveira

et al. y Rodríguez *et al.*, quienes utilizaron la escala de Valoración Global Subjetiva (VGS), reportaron una frecuencia de desnutrición del 19,5% y 34,0%, respectivamente ^(11,12).

El porcentaje de desnutrición fue ligeramente superior en pacientes mayores de 63 años, lo que concuerda con lo reportado por Gómez *et al.* y Munive *et al.*, quienes también emplearon la escala MIS en estudios con tamaños de muestras similares. Otros autores han encontrado que la edad se asocia significativamente con la desnutrición, siendo los pacientes mayores de 60 años quienes presentan una mayor prevalencia de desnutrición ⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

En cuanto a la relación entre sexo y desnutrición, se observó que el 46,7% de los hombres tenían desnutrición, en comparación con el 45,7% de las mujeres. Elliot *et al.* reportaron que el sexo no mostró una asociación significativa, por lo que no se considera un factor que afecta el estado nutricional ⁽¹⁶⁾. De manera similar, Oliveira *et al.*, Omari *et al.*, y Freitas *et al.* informaron que no hubo una asociación significativa entre el sexo y la desnutrición ^(11,17,18). Además, se observó que los pacientes que consumían cuatro o más medicamentos presentaban una frecuencia de desnutrición mayor que aquellos que consumían menos de cuatro medicamentos. Este hallazgo coincide con el estudio de Omari *et al.*, en el cual se reporta que, a mayor número de medicamentos consumidos, mayor es la susceptibilidad a la desnutrición ⁽¹⁴⁾.

Además, la desnutrición en pacientes con ERC en hemodiálisis podría estar explicada por otros factores no indicados en este estudio, como la pérdida de apetito, la restricción dietética, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la pérdida de proteínas y calorías durante el procedimiento dialítico ^(19,20).

Como limitaciones se debe reconocer que este estudio se realizó en un solo centro de hemodiálisis de la red asistencial La Libertad, con una muestra reducida por lo que el número de pacientes con estado nutricional normal fue muy bajo en comparación con la cantidad de pacientes con desnutrición, lo que impide una comparación adecuada. Además, el grupo poblacional de estudio es asegurada, lo que no corresponde necesariamente a una muestra homogénea de toda la población con ERC en hemodiálisis (asegurada y no asegurada).

En conclusión, se evidencia que, en nuestro entorno, la desnutrición es un problema de salud altamente frecuente entre los pacientes con ERC grado V que reciben hemodiálisis, predominando la desnutrición moderada a severa. Este hallazgo es importante ya que la desnutrición es un predictor de morbimortalidad y diversas complicaciones. Además, está relacionado a un mal pronóstico, incluida una menor calidad de vida, anemia refractaria y tasas significativamente mayores de hospitalización y mortalidad.

Agradecimientos. Al personal de salud de la unidad de hemodiálisis del Hospital de Alta Complejidad «Virgen de la Puerta», por las facilidades brindadas en la ejecución del presente estudio.

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

Roles según CRediT. LARCH participó en la conceptualización, metodología, redacción – revisión y edición, supervisión. SRP participó en la investigación, redacción – borrador original. CRERM participó en la curaduría de datos.

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

Financiamiento. Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Herrera- Añazco P, Pacheco-Mendoza J, Taype-Rondan A. La enfermedad renal crónica en el Perú: Una revisión narrativa de los artículos científicos publicados. *Acta Med Perú* [Internet]. 2016 [citado el 18 de agosto del 2024]; 33 (2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000200007&lng=es.
- Luiz – Ammirati A. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras*. 1992;3(66):3-9. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.
- Martínez-Ginarte G, Guerra-Domínguez E, Pérez-Marín D. Enfermedad renal crónica, algunas consideraciones actuales. *RM* [Internet]. 2020 [citado el 18 de agosto del 2024]; 24 (2). Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1929>.
- Loaiza-Huallpa J, Condori-Huaraka M, Quispe-Rodríguez G, Pinares-Valderrama M, Cruz-Huanca A, Atamari-Anahui N, *et al.* Mortalidad y factores asociados en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en un hospital peruano. *Rev Haban Cienc Méd* [Internet]. 2019 [citado el 3 de agosto del 2024]; 18(1):164–75. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2431>.
- Oficina de Planeamiento, Calidad y Estadística. Informe sobre pacientes con enfermedad renal crónica grado V en hemodiálisis. Trujillo: Hospital de Alta Complejidad de La Libertad “Virgen de la Puerta”; 2024.10 p.
- 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 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/285012-analisis-de-la-situacion-de-la-enfermedad-renal-cronica-en-el-peru-2015>.
- Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, *et al.* Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: A 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(2):298-309. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.09.018.
- Hee-Sook L, Hee-Seon K, Jin-Kuk K, Soo-Jeong Ch. Nutritional status and dietary management according to hemodialysis duration. *Clin Nutr Res*. 2019;8(1):28-35. doi: 10.7762/cnr.2019.8.1.28.
- Barril G, Nogueira A, Cigarrán S, La Torre J, Sanchez R, De Santos A, *et al.* Differences in malnutrition inflammation score of hemodialysis patients associated with hemodialysis factors. A Spanish multicenter epidemiologic study. *J Ren Nutr*. 2023;33(1):140-146. doi: 10.1053/j.jrn.2022.03.006.
- Vásquez-Vargas A. Valor predictivo del estado nutricional de pacientes renales crónicos en hemodiálisis usando índices antropométricos comparado con el score de malnutrición e inflamación. *Rev Exp Med* [Internet]. 2017 [citado el 3 de agosto del 2024]; 3(3):98–102. Disponible en: <https://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/119/0>.
- Coimbra-Oliveira G, Gurgel-Andrade E, Leal-Cherchiglia M, Toulson-Davison C. Nutritional assessment of patients undergoing hemodialysis at dialysis centers in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 1992 [citado el 3 de agosto del 2024]; 58(2):240-247. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/bZLJLDCbS5rNtmnVv-F544pH/?format=pdf&lang=en>.
- Rodríguez-Castro A, Ríos-González C, Riveros-Caballero L. Desnutrición en pacientes con enfermedad renal crónica hemodializados en el Hospital Regional de Coronel Oviedo. *Med Clin Soc*. 2020; 4(2):68-74. doi: 10.52379/mcs.v4i2.116.

13. Gómez-Vilaseca L, Manresa-Traguany M, Morales-Zambrano J, García-Monge E, Robles-Gea M, Chevarria-Montesinos J. Estado nutricional del paciente en hemodiálisis y factores asociados. *Enferm Nefrol.* 2017; 20(2): 120-125. doi: [10.4321/s2254-288420170000200004](https://doi.org/10.4321/s2254-288420170000200004).
14. Omari A, Omari L, Dagash H, Sweileh W, Natour N, Zyoud S. Assessment of nutritional status in the maintenance of haemodialysis patients: a cross-sectional study from Palestine. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 2-9. doi: [10.1186/s12882-019-1288-z](https://doi.org/10.1186/s12882-019-1288-z).
15. Ghorbani A, Hayati F, Karandish M, Sabzali S. The prevalence of malnutrition in hemodialysis patients. *J Renal Inj Prev.* 2020; 9(2): 15. doi: [10.34172/jrip.2020.15](https://doi.org/10.34172/jrip.2020.15).
16. Sánchez-Tocino L, Miranda-Serrano B, Villoria-González S, Pereira-García M, López-González A, González-Parra E. Clasificación funcional del paciente anciano en hemodiálisis y su influencia en la individualización del tratamiento. *Enferm Nefrol.* 2022;25(1):29-38. doi: [10.37551/s2254-28842022003](https://doi.org/10.37551/s2254-28842022003).
17. Elliott A, Robb L. Computer-based undernutrition screening tool for hemodialysis patients. *Dial Transplant.* 2009;38(1):12-23. doi: [10.1002/dat.20289](https://doi.org/10.1002/dat.20289).
18. Vaz de Souza-Freitas A, Marques-Filizola I, Francisca-Ferraz S, Rosário-Gondim M, Valente-Moraes M. Prevalence of malnutrition and associated factors in hemodialysis patients. *Rev Nutr.* 2014;27:357-66. doi: [10.1590/1415-52732014000300009](https://doi.org/10.1590/1415-52732014000300009).
19. Azzeh-Firas S, Turkistani-Waad M, Ghaith-Mazen M, Bahubaish-Lujain A, Kensara-Osama A, Almasmoum-Hussain A, *et al.* Factors associated with the prevalence of malnutrition among adult hemodialytic patients: A two-center study in the Jeddah region, Saudi Arabia. *Medicine.* 2022;101(40): 1-7. doi: [10.1097/md.00000000000030757](https://doi.org/10.1097/md.00000000000030757).
20. Nithya-Anand A, Chandrasekaran S, Nazish-AlamAnand N. The malnutrition inflammation complex syndrome-the missing factor in the perio-chronic kidney disease interlink. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(4):763-767. doi: [10.7860/JCDR/2013/5329.2907](https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5329.2907).

ORIGINAL BREVE

ADHERENCIA AL TAMIZAJE DE CÁNCER COLORRECTAL EN UN SEGURO PRIVADO DE SALUD DE ARGENTINA ENTRE 2008 Y 2022

Sebastián Sguiglia^{1,2,a}, Camila Volij^{1,2,4,a}, Manuel Rodríguez-Tablado^{1,a}, Sergio Terrasa^{1,3,a,b}, Santiago Esteban^{1,4,a,c,d}

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

² Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

³ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina.

^a Médico especialista en medicina familiar y general; ^b Doctor en ciencias de la salud; ^c Magíster en salud pública;

^d Magíster en administración de negocios

El presente trabajo fue presentado en forma parcial en el XVIII Congreso de la Federación Argentina de Medicina Familiar y General (2021) y en la 10ª Jornada de Integral de Investigación y 19º Premio Prof. Dr. José Tessler del Hospital Italiano de Buenos Aires (2022).

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar la adherencia al tamizaje de cáncer colorrectal (CCR) de los afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires en Argentina, realizamos un estudio de cohorte retrospectivo con datos secundarios de la historia clínica electrónica. Se incluyó a todos los afiliados mayores de 50 años durante el período 2008-2022. Se evaluó el número y tipo de pruebas de tamizaje realizadas y la proporción de afiliados que se encontraba cubierta para el tamizaje. Se analizaron 112,112 participantes, con una mediana de edad de 58,6 años y un tiempo de seguimiento de 8,6 años. La prueba más utilizada fue la videocolonoscopia. El máximo de cobertura alcanzado fue 47,1% en diciembre de 2022. En conclusión, la adherencia al tamizaje de CCR fue subóptima, al igual que el método utilizado. Esta información puede ser utilizada para el diseño de una intervención multicomponente de mejora.

Palabras clave: Neoplasias del colon; Tamizaje masivo; Prevención secundaria; Sangre oculta; Colonoscopia; Argentina (Fuente: DeCS BIREME).

ADHERENCE TO COLORECTAL CANCER SCREENING IN A PRIVATE HEALTH INSURANCE CENTER IN ARGENTINA FROM 2008 TO 2022

ABSTRACT

In order to evaluate adherence to colorectal cancer (CRC) screening among members of the Health Plan of the Hospital Italiano de Buenos Aires in Argentina, we conducted a retrospective cohort study using secondary data from the electronic medical record. We included all members over 50 years of age during the period 2008-2022. We assessed the number and type of screening tests performed and the proportion of members covered for screening. We analyzed 112,112 participants, with a median age of 58.6 years and a follow-up time of 8.6 years. Colonoscopy was the most commonly used test. The maximum coverage reached was 47.1% in December 2022. In conclusion, adherence to CRC screening was suboptimal, as was the method used. This information can be used for the design of a multicomponent intervention.

Keywords: Colonic Neoplasms; Mass screening; Secondary prevention; Occult blood; Colonoscopy; Argentina (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo y Argentina uno de los países latinoamericanos con mayor carga de enfermedad, con una incidencia y una mortalidad de 24,2 casos y 12,2 muertes cada 100,000 personas por año respectivamente^(1,2).

Citar como. Sguiglia S, Volij C, Rodríguez-Tablado M, Terrasa S, Esteban S. Adherencia al tamizaje de cáncer colorrectal en un seguro privado de salud de argentina durante los años 2008-2022. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):405-10. doi: 10.17843/rpmesp.2024.414.13680.

Correspondencia.

Sebastián Sguiglia.
sebastian.sguiglia@hospitalitaliano.org.ar

Recibido. 02/02/2024

Aprobado. 31/07/2024

En línea. 25/10/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

El tamizaje de CCR, mediante la prueba de sangre oculta en materia fecal inmunquímica (SOMF), es una estrategia eficaz y costo-efectiva para reducir la mortalidad por esta enfermedad^(3,4). El Instituto Nacional del Cáncer (INC) de Argentina recomienda ofrecerlo a la población general entre los 50 y 75 años y considera como deseable una cobertura del 70%^(2,5). Aunque el INC no recomienda la videocolonoscopia (VCC) como prueba de tamizaje en la población general, asociaciones como el Grupo de Trabajo Sobre Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF por sus siglas en inglés) la aceptan como alternativa^(2,3).

Hay pocos estudios publicados sobre la adherencia al tamizaje de CCR en la población argentina⁽⁶⁻⁹⁾. Según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, realizada en 2018, el 31,6% de las personas entre los 50 a 75 años se realizó este tamizaje alguna vez en su vida. Esta proporción aumenta en individuos con mayor nivel educativo o socioeconómico, con cobertura de la seguridad social o seguro privado de salud y en algunas jurisdicciones como la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA)⁽⁶⁾.

El Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) es una red formada por dos hospitales y quince centros ambulatorios ubicados en CABA y el Gran Buenos Aires (GBA). Funciona como prestador para seguros privados y obras sociales y además ofrece un seguro de salud (PS-HIBA) del cual es prestador único. Los afiliados al PS-HIBA son predominantemente de clase media. No contamos en la institución con un programa organizado de tamizaje de CCR. Si bien nuestro equipo ya publicó investigaciones vinculadas a esta problemática, no conocíamos la adherencia en la población del PS-HIBA a esta práctica⁽¹⁰⁻¹³⁾. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es evaluar la adherencia de los afiliados al PS-HIBA al tamizaje de CCR.

EL ESTUDIO

Llevamos a cabo un estudio de cohorte retrospectivo con datos secundarios de historias clínicas electrónicas. Incluimos personas con edades entre 50 y 75 años, que hayan estado afiliadas por al menos un mes al PS-HIBA entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2022. Excluimos pacientes con datos faltantes o discordantes con respecto a su período de afiliación o con factores de riesgo para desarrollar CCR (antecedentes personales o familiares de CCR, pólipos colónicos, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de CCR hereditario) o una colectomía total realizada antes de ingresar a la cohorte.

Se solicitó al Área de Gestión de la Información del Departamento de Investigación del HIBA un listado de las personas que cumplían con los criterios de inclusión, junto con sus fechas de nacimiento, afiliación al PS-HIBA, desafiación o muerte, lugar de residencia y sexo. Se identificó la presencia

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Es necesario contar con información sobre la adherencia de la población al tamizaje de cáncer de colon.

Principales hallazgos. La adherencia al tamizaje en el seguro de salud aumentó hasta alcanzar un máximo de 47,1% en diciembre de 2022, lo cual se encuentra por debajo de los objetivos deseables. El método más utilizado fue la colonoscopia.

Implicancias en salud pública. Esta información podría contribuir al diseño de una intervención multicomponente de mejora para la adherencia al tamizaje de cáncer de colon.

de factores de riesgo mediante un *subset* de problemas asociados con factores de riesgo para cáncer de colon o colectomía cargados en la HCE (anexo 1). Solicitamos a la misma fuente información acerca de los estudios (SOMF o VCC) realizados por los participantes durante el seguimiento. Revisamos una muestra aleatoria de cien historias clínicas para comprobar la completitud y exactitud de la base de datos.

Los participantes ingresaban a la cohorte al momento que cumplían con los criterios de inclusión (edad mayor a 50 años o afiliación al PS-HIBA) y permanecían hasta su fecha de desafiación, muerte, hasta que cumplían 75 años o bien hasta el fin del estudio (31/12/2022). El principal resultado de interés fue la cobertura para el tamizaje, es decir qué proporción de los participantes se encontraba cubierto al final de cada mes, por haber realizado una SOMF en el año previo o una VCC en los diez años previos.

Además, la cantidad de estudios de tamizaje que realizaron por año los afiliados del PS HIBA y la proporción de ellos que efectuó al menos un estudio durante el período de observación y la tasa anual de realización de estudios de tamizaje, dividiendo, para cada año, el total de estudios realizados por el número promedio de afiliados activos.

Como desenlaces secundarios, medimos la proporción de SOMF con resultado positivo (tasa de positividad), la proporción de VCC con resultados anormales (pólipos u otras lesiones precursoras de CCR) o preparación insuficiente, la proporción de pacientes con SOMF positiva que realizaron una VCC en los seis meses posteriores al resultado, la proporción de VCC precedidas por una SOMF positiva, y la proporción de solicitudes electrónicas de SOMF y de VCC que fueron efectivizadas por los participantes al cabo de seis meses (tiempo de vigencia de la orden).

Realizamos un análisis de subgrupos para evaluar si la cobertura de tamizaje al final del seguimiento se asociaba con la edad, el sexo, el año de ingreso a la cohorte o el lugar de residencia. Se utilizaron las pruebas de chi cuadrado y la

prueba de tendencia no paramétrica de Cuzick para efectuar las comparaciones⁽¹⁴⁾. Como análisis de sensibilidad, se consideró una cobertura de dos años para la SOMF. Para evaluar la proporción de VCC con resultados anormales, se analizó una muestra aleatoria simple de 100 colonoscopías. Todos los análisis y gráficos fueron realizados con R (R Foundation for Statistical Computing, Viena).

Este estudio fue realizado con datos secundarios anonimizados obtenidos de las historias clínicas electrónicas, en conformidad con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Se obtuvo aprobación por parte del Comité de Ética de Protocolos de Investigación del HIBA (código 1522).

HALLAZGOS

La base inicial incluía 114 763 participantes, de los cuales fueron excluidos 2637 (2,3%) por presentar factores de riesgo para CCR, 121 (0,1%) tener datos faltantes o contradictorios en sus períodos de afiliación y 14 por colectomía previa. El tamaño final fue 112,112 participantes.

En la Tabla 1 se presentan las características de la población de afiliados entre 2008 y 2022 al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. La mediana de edad al ingreso fue 58,6 años (rango intercuartílico 50,8 a 65,8) y la mediana de tiempo de seguimiento fue 8,6 años (rango intercuartílico 3,6 a 14,6). Se registraron 107,495 pruebas de tamizaje durante el período de observación, de los cuales 63603 (59,2%) correspondieron a VCC y 43892 (40,8%) a SOMF. En la Figura 1 se observa la evolución temporal de la realización de dichas pruebas. En el 2022, las tasas de realización de SOMF y VCC fueron de 21,8 y 105,3 estudios por cada 1000 afiliados por año, respectivamente. El

Tabla 1. Características de los afiliados entre 2008 y 2022 al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Variable	n (%)
Sexo	
Femenino	68397 (60,8)
Masculino	44091 (39,2)
Indeterminado	3 (0)
Lugar de residencia	
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	50572 (45,0)
Partidos del Gran Buenos Aires	33433 (29,7)
Resto de Argentina	1604 (1,4)
Sin datos	26882 (23,9)
Edad de ingreso a la cohorte	
50 años	25068 (22,3)
Más de 50 años	87423 (77,7)

52,4% de los participantes se realizó al menos una prueba de tamizaje siendo la más utilizada la VCC en un 57,5% de los casos, seguida por una combinación de ambas pruebas en un 22,6% y por la SOMF en un 19,8%.

En la Figura 2 se observa la evolución de la cobertura en función del tiempo. En diciembre de 2022, 47,1% de los participantes se encontraba cubierto, lo cual representa el máximo valor de cobertura alcanzado durante el estudio. El sexo, la edad mayor a 60 años, el lugar de residencia en CABA o GBA, el año de ingreso a la cohorte antes de 2017 y la utilización de colonoscopia como método de tamizaje se asociaron con una mayor cobertura (Tabla 2).

La tasa de positividad de SOMF fue 17,1%. De los participantes con SOMF positiva, 50,2% realizaron una VCC en los siguientes seis meses. Por otro lado, sólo el 12,6% de las VCC realizadas fueron efectuadas luego de una SOMF positiva.

El 43% de las VCC tuvo un resultado anormal (IC 95%: 33,1 a 53,2%) y el 4% tuvo una preparación inadecuada (IC 95%: 1,1 a 9,9%). De las solicitudes electrónicas de SOMF y VCC, el 52,5% y el 49,1% fueron efectivizadas durante los seis meses posteriores a la solicitud, respectivamente.

En el análisis de sensibilidad, si se considera una cobertura de dos años para la SOMF, la proporción de pacientes cubiertos para el tamizaje en diciembre de 2022 fue levemente mayor, con un valor de 48,4% ($p < 0,001$).

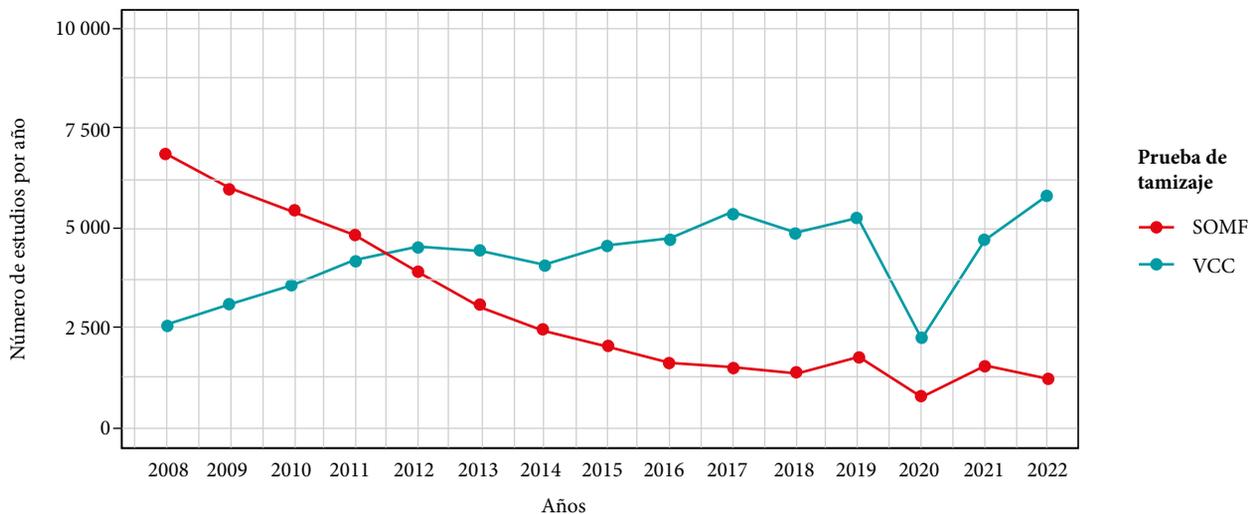
DISCUSIÓN

Los hallazgos evidencian que en diciembre de 2022 hubo una cobertura de 47,1%, la cual representa la máxima cobertura alcanzada dentro del período de estudio. La VCC fue el método más utilizado, con una tasa por año de 105,3 estudios por cada 1000 afiliados.

Durante el año 2020 se observa una marcada disminución de los estudios realizados, esto podría ser atribuible a las medidas de aislamiento por la COVID-19⁽¹⁵⁾. Durante el 2018 se observó además una disminución relativa de la realización de VCC, que podría explicarse por el fallecimiento de una conocida periodista argentina durante una endoscopia; mientras que en 2019 se produjo un ascenso en el número de SOMF, atribuible al reemplazo en nuestra institución del método de guayacol para para identificar sangre oculta en la materia fecal por la SOMF inmunológica, cuya realización es más sencilla para el paciente⁽¹⁶⁾.

El nivel de cobertura alcanzado es inferior a la meta de 70% propuesta por el INC. Además, la prueba más utilizada es la VCC en lugar de la SOMF, que representa el método de elección según el INC^(2,5).

Según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de 2018, la proporción de personas de 50 a 75 años que se realizó alguna vez un tamizaje de cáncer de colon fue 51,3% en la CABA y el método más utilizado fue la VCC en un 42,6% de los casos, lo cual es similar a los resultados de nuestro estudio⁽⁶⁾.



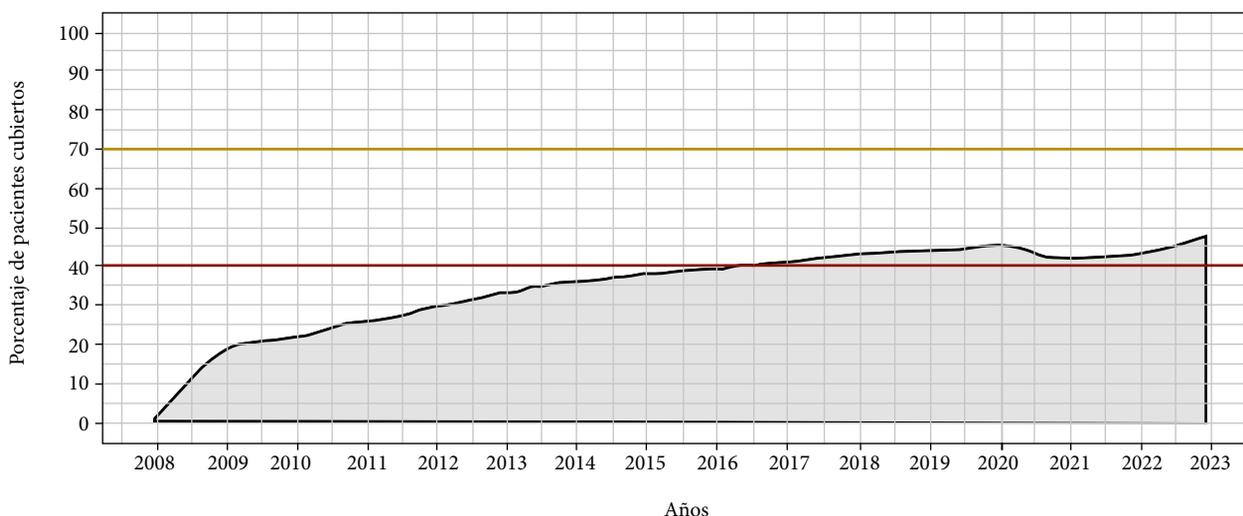
SOMF: prueba de sangre oculta en materia fecal inmunológica. VCC: videocolonoscopia.

Figura 1. pruebas de tamizaje de cáncer de colon efectuadas entre 2008 y 2022 por afiliados del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires en pacientes con edades entre 50 y 75 años.

En cuanto a las causas de las bajas coberturas, en Argentina se publicaron dos investigaciones que señalan como barreras de acceso al tamizaje el bajo conocimiento de la población acerca del CCR y los métodos de tamizaje, en especial la SOME, la baja percepción del riesgo y los tabúes culturales relacionados con el ano ^(17,18). Otros factores que pueden afectar la cobertura son las circunstancias económicas adversas, la debilidad o fragmentación del sistema de

salud y la ausencia de un programa organizado de tamizaje que alcance a toda la población ⁽¹⁹⁾.

El estudio presenta limitaciones, no pudimos identificar a partir de nuestra base de datos si los pacientes participaron del tamizaje fuera del HIBA o antes del ingreso a la cohorte. Es poco probable que esto haya sucedido en el subgrupo de individuos que ingresan a la cohorte con 50 años y que residen en CABA o GBA, por lo que nuestra confianza en



SOMF: prueba de sangre oculta en materia fecal inmunológica. VCC: videocolonoscopia. Proporción de afiliados del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires con edad entre 50 y 75 años, que se encuentran cubiertos para el tamizaje de cáncer colorrectal al final de cada mes de seguimiento, por haber realizado una SOMF en el año previo o una VCC en los últimos diez años. Las líneas horizontales roja y dorada representan una cobertura del 40% y 70%, las cuales constituyen los objetivos considerados como aceptables y deseables, respectivamente, por el Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Para los primeros años de seguimiento, el nivel de cobertura puede estar subestimado, debido a que no se incluyeron en la base de datos estudios de tamizaje hechos con anterioridad a 2008.

Figura 2. Cobertura para tamizaje de cáncer de colon en función del tiempo Afiliados del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires. Período 2008-2022.

Tabla 2. Cobertura para el tamizaje de cáncer de colon alcanzada en diciembre de 2022. Análisis de subgrupos.

Subgrupo	Participantes cubiertos para el tamizaje de cáncer de colon (%)	Participantes sin cobertura para el tamizaje de cáncer de colon (%)	Valor de p
Sexo			
Masculino	9962 (46,0)	11686 (54,0)	0,001 ^e
Femenino	14846 (47,8)	16239 (52,2)	
Edad ^a			
50-55	2014 (24,1)	6350 (75,9)	0,001 ^f
51-60	4548 (43,1)	6006 (56,9)	
61-65	5426 (51,2)	5180 (48,8)	
66-70	5940 (54,3)	4990 (45,7)	
71-75	6880 (56,0)	5399 (44,0)	
Edad (dicotómico)			
50-60	6562 (34,7)	12356 (65,3)	0,001 ^e
61 o más	18.246 (54,0)	15569 (46,0)	
Lugar de residencia			
CABA	11387 (49,1)	11828 (50,9)	0,001 ^e
GBA	7280 (45,7)	8666 (54,3)	
Resto de Argentina	279 (40,3)	414 (59,7)	
Año de ingreso a la cohorte			
2008-2017 ^b	20717 (54,8)	17098 (45,2)	0,001 ^e
2018-2022	4091 (27,4)	10827 (72,6)	
Método de tamizaje utilizado ^c			
SOMF	946 (23,1)	3156 (76,9)	0,001 ^e
VCC	18369 (95,1)	944 (4,9%)	
Combinación de SOMF y VCC	5493 (89,7)	628 (10,3)	
Completitud del seguimiento			
Participantes con residencia en CABA o GBA, que ingresaron a la cohorte con 50 años y antes de 2017 ^d	4660 (52,4)	4238 (47,6)	0,001 ^e
Resto de los participantes	2048 (46,0)	23687 (54,0)	

^a La edad se refiere a la edad en años al momento de la evaluación (diciembre de 2022). ^b Estos pacientes tienen al menos cinco años de seguimiento. ^c Se refiere a las pruebas de tamizaje utilizadas por los participantes durante todo el período de seguimiento, no necesariamente a la última prueba realizada. ^d Presentamos los resultados este subgrupo por separado ya que es menos probable que haya realizado estudios de tamizaje antes de ingresar a la cohorte (por la edad) y que los haya realizado por fuera de la red de atención del PS HIBA (por su lugar de residencia). Además, tiene un tiempo de seguimiento de al menos 5 años. ^e Prueba de chi cuadrado. ^f Prueba de tendencia no paramétrica de Cuzick. CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires. GBA: Gran Buenos Aires. SOMF: prueba de sangre oculta en materia fecal. VCC: videocolonoscopia.

el cálculo de cobertura de este subgrupo es mayor. Por otro lado, no contamos con información acerca del motivo de realización de los estudios.

Sin embargo, de acuerdo a lo propuesto por Chubak y Hubbard consideramos a los pacientes como cubiertos, es decir sin necesidad de realizar nuevas pruebas de tamizaje, si realizaron una SOMF en el último año o una VCC en los últimos diez años, independientemente del motivo de realización de los mismos ⁽²⁰⁾. Tampoco tuvimos en cuenta el resultado de los estudios en el cálculo de la cobertura. Si consideramos que el 17% de las SOMF son positivas y el 43% de las VCC tiene hallazgos anormales en la endoscopia, la cobertura real de los afiliados probablemente sea menor. Por

último, al ser un estudio unicéntrico, nuestros resultados son poco extrapolables a la población general de Argentina u otros países de la región.

En cuanto a las fortalezas, dentro de nuestro conocimiento se trata del primer estudio que evalúa la adherencia al tamizaje de CCR en el subsistema privado de salud argentino. Incluimos a la totalidad de afiliados que pertenecían a la población objetivo según rango etario. El uso de datos de la HCE permite un registro y seguimiento longitudinal de los participantes.

A modo de conclusión, la cobertura para el tamizaje de CCR se encuentra lejos de los niveles deseables, a pesar de ciertas características favorables del PS-HIBA, como son el nivel

socioeconómico de la población y la elevada disponibilidad de la VCC. Esta información puede ser útil como base para el diseño de una intervención multicomponente que contribuya a aumentar la adherencia al tamizaje de CCR, la cual debería enfocarse en el conocimiento y la accesibilidad de la SOMF tanto en pacientes como en profesionales de la salud.

Contribución de los autores. Los autores del estudio declaran que cada uno de ellos cumple con los cuatro criterios de autoría del ICMJE.

Roles según CRediT. SAS: Conceptualización, metodología, análisis formal, redacción – revisión y edición, administración del proyecto.

CV: Conceptualización, supervisión, administración del proyecto. MRT: Conceptualización. ST: Conceptualización, redacción – revisión y edición, supervisión, administración del proyecto. SE: Conceptualización, metodología, supervisión, redacción – revisión y edición, administración del proyecto.

Conflictos de interés. Los autores declaramos que no tenemos conflictos de interés.

Financiamiento. El presente trabajo fue financiado por el Servicio de Medicina Familiar y comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- International Agency for Research on Cancer [Internet]. Globocan. 2022 [citado el 02 de febrero de 2024]. Disponible en <https://gco.iarc.who.int/today/>.
- Yonamine K, Kirschbaum A. Recomendaciones para el tamizaje organizado de cáncer colorrectal en población de riesgo promedio en Argentina [Internet]. Argentina: Instituto Nacional del Cáncer; 2022 [citado el 02 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-06/2022-06-recomendaciones-tamizaje-organizado-de-ccr--poblacion-riesgo-promedio-Argentina.pdf>.
- US Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;325(19):1965–77. doi: 10.1001/jama.2021.6238.
- Espinola N, Maceira D, Palacios A. Costo-efectividad de las pruebas de tamizaje del cáncer colorrectal en la Argentina. Acta Gastroenterol Latinoam. 2016;46(1):8–17.
- Guía para la implementación de programas de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal. Argentina. Argentina: Instituto Nacional del Cáncer; 2017 [citado el 02 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001003cnt-2017-09-08-guia-referentes-web.pdf>.
- 4ta. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos [Internet]. Argentina: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos; 2019 [citado el 02 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf.
- Ruiz EF, Hasdeu S, Hollmann M. Indicadores de desempeño de un programa de rastreo de cáncer colorrectal en la provincia del Neuquén, Argentina, 2015-2019. Rev Argent Salud Pública. 2022;14:78–78.
- Fernández NE, Enrique CI. Prueba piloto para la implementación del Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana de Cáncer Colorrectal en Entre Ríos. Rev Argent Salud Pública. 2021;13:1–5.
- Bardach AE, Pichon-Riviere A, Gibbons L, Alonso JP, Virgilio SA, Belizán M, et al. Implementing Strategies at the Workplace Level to Increase Colorectal Cancer Screening Uptake in Argentina: A Controlled Interrupted Time-series Study. Cancer Prev Res (Phila Pa). 2022;15(5):335–45. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0465.
- Vietto V, Belardinelli S, Rubinstein F, Terrasa S. Cascada diagnóstica consecutiva al rastreo de cáncer colorrectal con sangre oculta en materia fecal: estudio de cohorte retrospectiva. Arch Med Fam Gen. 2017;14.
- Verna M, Kopitowski K, Vietto V, Terrasa S. Conocimiento de médicos de un Hospital Universitario de Buenos Aires respecto de las recomendaciones de vigilancia colonoscópica luego del hallazgo de un pólipos colónico: estudio de corte transversal. Arch Med Fam Gen. 2014;11.
- Cytryn D, Vaccaro C, Terrasa S. Intervención motivacional efectiva para incrementar la tasa de pesquisa de lesiones precursoras de cáncer colorrectal, ensayo clínico aleatorizado. Arch Med Fam Gen. 2015;12.
- Esteban S, Ricci R, Terrasa S, Kopitowski K. Colonoscopy overuse in colorectal cancer screening and associated factors in Argentina: a retrospective cohort study. BMC Gastroenterol. 2017;17:162. doi: 10.1186/s12876-017-0722-6.
- Cuzick J. A Wilcoxon-type test for trend. Stat Med. 1985;4:87–90. doi: 10.1002/sim.4780040112.
- Organización Panamericana de la Salud. Cuarta ronda de la encuesta nacional sobre la continuidad de los servicios esenciales de salud durante la pandemia de COVID-19 - Resumen de resultados y conclusiones para la Región de las Américas Noviembre 2022 – Enero 2023 [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2023 [citado el 02 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57793>.
- Ballarino F. Tras la muerte de Pérez Volpin, la gente teme hacerse endoscopías. Perfil [Internet]; 2019 [citado el 02 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.perfil.com/noticias/ciencia/por-el-juicio-de-perez-volpin-recrudescio-el-miedo-a-las-endoscopias-y-bajaron-un-50.phtml>.
- Capriati A, Ramos S, Tamburrino C. Sentidos en las narrativas sobre cáncer colorrectal en población sana: aportes para una estrategia de prevención en Argentina. Rev Argent Salud Pública. 2014;5:31–6.
- Alonso JP, Belizán M, Comolli M, González L, Roberti J, Pichón-Riviere A, et al. Investigación formativa para el diseño e implementación de una estrategia para aumentar el rastreo de cáncer colorrectal en el ámbito laboral en Argentina. Cad Saúde Pública. 2021;37:e00313620. doi: 10.1590/0102-311x00313620.
- Organización Panamericana de la Salud. Tamizaje de cáncer colorrectal en las Américas. Situación y retos [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2016 [citado el 02 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2016/Colorrectal-Cancer-Screening-Landscape-report-Espanol.pdf>
- Chubak J, Hubbard R. Defining and measuring adherence to cancer screening. J Med Screen. 2016;23:179–85. doi: 10.1177/0969141316630766.

ORIGINAL BREVE

DESARROLLO DE LA TROPOMIOSINA A RECOMBINANTE ANTIGÉNICA DE *Echinococcus granulosus* EN UN SISTEMA BACTERIANO COMO CANDIDATO VACUNAL CONTRA LA EQUINOCOCOSIS CANINA

Janet Acosta-Benites^{1,a}, Luis M. Jara^{2,b}, Manuela Verastegui Pimentel^{3,a}, Pepe M. Obregón Maldonado^{3,a}, Faride Altamirano-Zevallos^{4,c}, Nicasio Valencia Mamani^{5,b}, Cesar M. Gavidia^{4,c}

¹ Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

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

³ Laboratorio de Investigación de Enfermedades Infeciosas (LIED), Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

⁴ Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

⁵ Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad Nacional de Huancavelica, Huancavelica, Perú.

^a Biólogo; ^b Médico veterinario zootecnista; ^c Médico veterinario.

El estudio es parte de la tesis para obtener el título de Magister en Biotecnología de la Lic. Acosta Benites. J. con título: "Caracterización de proteínas recombinantes inmunogénicas de *Echinococcus granulosus* como potencial vacuna para la equinococosis en perros". Facultad de Farmacología y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. En Revisión 2024.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue clonar, expresar y producir la proteína recombinante tropomiosina isoforma A de *Echinococcus granulosus* (EgTrpA) que mantenga sus propiedades antigénicas e inmunogénicas como posible candidata a vacuna para perros y ovejas. El gen de la proteína tropomiosina de *Echinococcus granulosus* (EgTrp), se clono en dos vectores: Tropo/His-tag [pET28a (+)] y Tropo/GST-tag (pGEX6P-1). Luego, se expresó en *E. coli* BL21. La identidad de la proteína se determinó mediante electroforesis bidimensional. La inmunogenicidad y la antigenicidad se verificó mediante la inmunización de conejos con cada proteína recombinante y se evaluó mediante Western Blot y ELISA. La electroforesis bidimensional identificó la proteína recombinante EgTrp como isoforma A. Las proteínas recombinantes mostraron reacciones de reconocimiento en el Western Blot y el suero de los conejos inmunizados mostró un aumento de los anticuerpos IgG de Tropo/His-tag similar a Tropo/GST-tag. La proteína recombinante EgTrpA demostró características antigénicas e inmunogénicas en animales de laboratorio.

Palabras claves: ADN recombinante, equinococosis, *Echinococcus granulosus*, Tropomiosina, Vacuna. (fuente: DeCS BIREME).

DEVELOPMENT OF THE ANTIGENIC RECOMBINANT TROPOMYOSIN OF *Echinococcus granulosus* IN A BACTERIAL SYSTEM AS A VACCINAL CANDIDATE AGAINST CANINE ECHINOCOCCOSIS

ABSTRACT

This study aimed to clone, express and produce the recombinant *Echinococcus granulosus* tropomyosin isoform A protein (EgTrpA) that maintains its antigenic and immunogenic properties as a potential vaccine candidate for dogs and sheep. The *Echinococcus granulosus* tropomyosin protein (EgTrp) gene was cloned into two vectors: Tropo/His-tag [pET28a (+)] and Tropo/GST-tag (pGEX6P-1). It was then expressed in *E. coli* BL21. Protein identity was determined by two-dimensional electrophoresis. Immunogenicity and antigenicity were verified by immunizing rabbits with each recombinant protein and assessed by western blot and ELISA. Two-dimensional electrophoresis identified the recombinant EgTrp protein as isoform A. The recombinant proteins showed recognition reactions on Western Blot and serum from immunized rabbits showed an increase in Tropo/His-tag IgG antibodies similar to Tropo/GST-tag. The recombinant EgTrpA protein showed antigenic and immunogenic characteristics in laboratory animals.

Keywords: Recombinant DNA, echinococcosis, *Echinococcus granulosus*, Tropomyosin, vaccine. (source: MeSH NLM).

Citar como. Acosta-Benites J, Jara LM, Verastegui Pimentel M, Obregón Maldonado PM, Altamirano-Zevallos F, Valencia Mamani N, et al. Desarrollo de la tropomiosina A recombinante antigénica de *Echinococcus granulosus* en un sistema bacteriano como candidato vacunal contra la equinococosis canina. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):411-6. doi: 10.17843/rpmesp.2024.414.13854.

Correspondencia.

Janet Acosta; jamnethe5@gmail.com

Recibido. 13/04/2024

Aprobado. 16/10/2024

En línea. 07/11/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

La equinocosis quística es una enfermedad zoonótica producida por la fase larvaria del céstodo *Echinococcus granulosus* sensu lato (sl). Su fase adulta parasita el intestino de los caninos (huésped definitivo). Los huéspedes definitivos diseminan los huevos a través de las heces al ambiente, mientras que los rumiantes (principalmente ovejas) y los humanos son huéspedes intermediarios y accidentales que desarrollan los quistes hidatídicos⁽¹⁾. Las regiones más afectadas son América Central y del Sur (Sierra Central del Perú), África Oriental y Asia Central⁽²⁾ con una prevalencia del 5-10% en zonas endémicas⁽³⁾.

La interrupción de la transmisión del ciclo biológico es importante para el éxito de las estrategias de control. Por ejemplo, la vacuna EG95 impide el establecimiento de oncosferas del parásito en los órganos diana de las ovejas⁽⁴⁾. Sin embargo, la inmunización en el huésped definitivo es una alternativa más rentable, ya que a menudo hay menos cánidos que ovejas⁽⁵⁾. Además, los perros domésticos presentan el mayor riesgo de infección humana debido a su estrecha relación⁽⁶⁾.

Echinococcus es un parásito genéticamente diverso por lo que se han estudiado las características estructurales e inmunológicas de varias proteínas como posibles candidatas a vacunas⁽⁷⁾. Por ejemplo, una vacuna experimental con la proteína egM, implicada en el desarrollo de parásitos maduros, ha inducido un nivel alto de protección (97%–100%) en perros, medido por la embriogénesis, así como por el crecimiento de los gusanos y la supresión del desarrollo de los huevos⁽⁸⁾.

La tropomiosina (Trp) es una proteína muscular parasitaria que tiene varias isoformas que pueden producirse a partir del mismo gen⁽⁹⁾. Diferentes estudios han demostrado la importancia de tropomiosina para desarrollar inmunidad protectora debido a su alta antigenicidad. Un estudio experimental demostró que la vacunación con tropomiosina recombinante y una proteína fibrilar similar a la paramiosina (EgA31), redujo la carga parasitaria significativamente en perros vacunados en comparación con no vacunados y retados con *E. granulosus*⁽¹⁰⁾.

Actualmente, a pesar de los diferentes estudios sobre genes de *E. granulosus* que codifican proteínas antigénicas, el desarrollo de vacunas presenta limitaciones basadas en pocos estudios únicamente experimentales y a la diversidad genética del parásito a nivel mundial, ya que no se conocen en su totalidad las características inmunomoduladoras. El objetivo de este estudio fue clonar, expresar y producir una proteína tropomiosina recombinante a partir de protoescolices de *E. granulosus* que mantenga sus características antigénicas y propiedades inmunogénicas.

EL ESTUDIO

Síntesis y clonación del gen de la tropomiosina de *E. granulosus*

Los protoescolices viables de *E. granulosus* (sl) se aislaron de quistes de pulmón e hígado de ovejas adultas infectadas na-

MENSAJES CLAVE

Motivación para el estudio. La equinocosis quística es una enfermedad desatendida que se asocia al contacto entre perros, hombre y ganado ovino. En países como Perú, los programas de control incluyen la vacunación de ovinos, sin embargo, la vacunación en perros es una estrategia de control a futuro para eliminar el parásito adulto o evitar el contagio con los huevos en el ambiente.

Principales hallazgos. Se logró clonar y expresar una proteína recombinante (tropomiosina) del parásito adulto en un sistema bacteriano con propiedades inmunogénicas.

Implicaciones. La obtención de la proteína recombinante tropomiosina de *E. granulosus* permite el desarrollo de candidatos vacunales en perros y la exploración de pruebas diagnósticas en los hospederos.

turalmente (animales criados en la Sierra Central del Perú) que fueron beneficiadas en mataderos de Lima durante el 2022. El estudio descriptivo de laboratorio se realizó durante el 2023. Para la extracción del ARN se utilizó el kit comercial Direct-zol™ RNA Miniprep Plus (Zymo Research, EE. UU.) y para la conversión a ADNc se usó el kit comercial SuperScript™ VILO™ cDNA Synthesis Kit (Invitrogen, EE. UU.)

Se diseñaron cebadores directos e inversos a partir de las secuencias codificantes de tropomiosina, utilizando el software NCBI Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) y el Oligo Analyzer IDT (<https://www.idtdna.com/calc/Analyzer/Home>). Además, se analizaron las secuencias codificantes de las proteínas antigénicas utilizando el programa NEBcutter V2.0 de New England Biolabs (<http://nc2.neb.com/NEBcutter2/>) para la localización de los sitios de restricción enzimática.

Expresión y purificación de las proteínas tropomiosinas recombinantes

Las características de las secuencias de aminoácidos (peso molecular y punto isoeléctrico) se determinaron utilizando el programa ProtParam del servidor ExPASy (<https://web.expasy.org/protparam/>). La expresión proteica de los plásmidos recombinantes se indujo siguiendo protocolos previamente publicados⁽¹¹⁾.

Las Tropo/His-tag y Tropo/GST-tag recombinantes se purificaron mediante cromatografía de afinidad. Para la purificación de la proteína recombinante Tropo/His-tag se utilizó el His-Select Nickel Affinity Gel (Sigma-Aldrich), y para la proteína recombinante Tropo/GST-tag se utilizó GLUTATHIONE SEPHAROSE® 4B (GE Healthcare), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Las proteínas recombinantes se evaluaron finalmente mediante electroforesis bidimensional ⁽⁷⁾.

Evaluación de la inmunogenicidad y la antigenicidad

La inmunogenicidad se verificó mediante la detección de anticuerpos en conejos inmunizados con Tropo/His-tag y Tropo/GST-tag. Los animales fueron inmunizados cuatro veces vía subcutánea con intervalos de 15 días (2 meses); dos conejos recibieron 130 µg de Tropo/His-tag y los otros dos recibieron 150 µg de Tropo/GST-tag, utilizando adyuvante de Freund completo e incompleto para la primera inmunización y para las subsiguientes, respectivamente.

La presencia de anticuerpos contra el antígeno recombinante se evaluó mediante ELISA indirecto ⁽¹²⁾. Los dos antígenos recombinantes Tropo/His-tag y Tropo/GST-tag se recubrieron en microplacas para ELISA y se incubaron con muestras de suero de conejo a los 0, 15, 30, 45 y 60 días posteriores a la inmunización. Luego se midió la absorbancia a 450 nm con un espectrofotómetro (TECAN, Magellan, EE. UU.).

La antigenicidad de la proteína recombinante se analizó mediante Western blot ⁽¹³⁾ en dos concentraciones diferentes. El grupo A utilizó ~0,001 mg de Tropo/His-tag y ~0,1 mg de Tropo/GST-tag y con el Grupo B ~0,01 mg de Tropo/His-tag y ~1,0 mg de Tropo/GST-tag. Las tiras del grupo A fueron incubadas con suero producido en conejos inmunizados con la proteína recombinante y las tiras del grupo B fueron incubadas con un suero producido en conejos inmunizados con el antígeno nativo de *E. granulosus* (EgAPM)

(proveniente del Laboratorio de Epidemiología Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú).

El estudio experimental fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética y Bienestar Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (N°2022-11).

RESULTADOS

Síntesis y clonación del gen de la tropomiosina de *E. granulosus*

La PCR de colonias de los plásmidos recombinantes Tropo/His-tag y Tropo/GST-tag, transformados en *E. coli* DH5α, mostró productos con un peso molecular esperado de 858 pb para el vector His-tag y 857 pb para el vector GST-tag. La secuenciación determinó que tanto Tropo/HIS-tag como Tropo GST-tag tenían una coincidencia del 99% con la secuencia de referencia de *E. granulosus* de EgTrpA (GenBank AF011923.3).

Expresión y purificación de las proteínas recombinantes de tropomiosina

Las proteínas recombinantes expresadas en *E. coli* BL21 mostraron un peso esperado de aproximadamente 33,5 kDa para Tropo/His-tag y 60,1 kDa para Tropo/GST-tag. La fracción soluble se utilizó para la purificación de proteínas y se observó una única banda después de la purificación (Figura 1). La cuantificación de las proteínas purificadas mediante

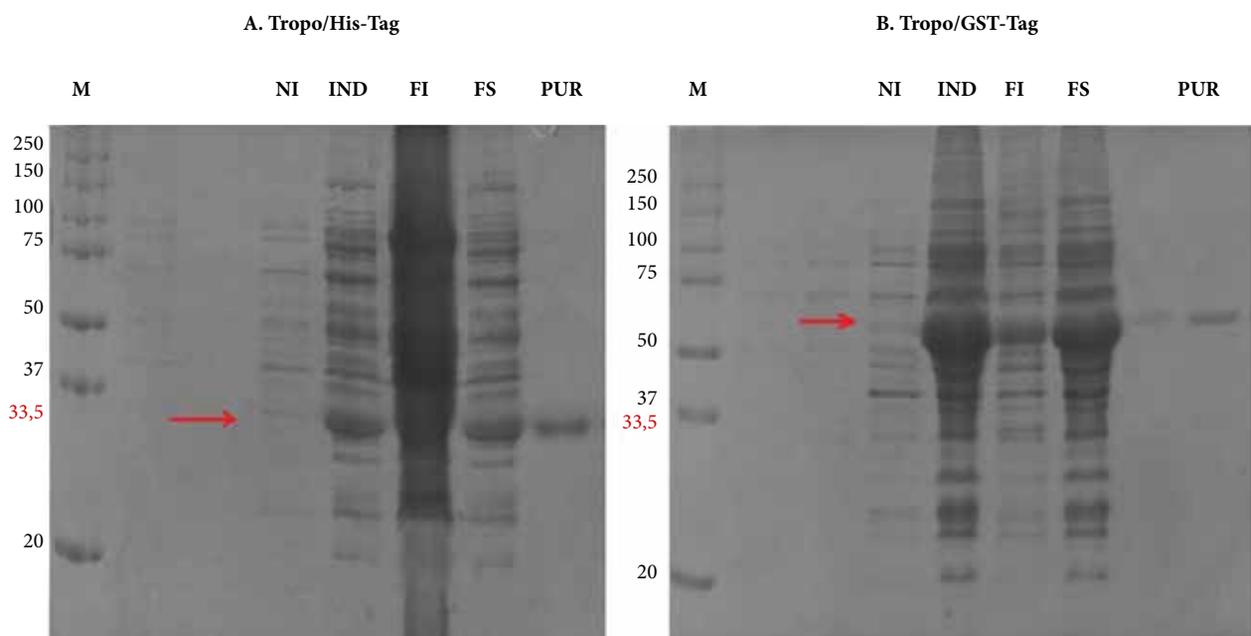


Figura 1. Expresión de proteínas recombinantes (A) Tropo/His-tag y (B) Tropo/GST-tag antes y después de la inducción. (NI) *E. coli* BL21 sin el inductor IPTG, (IND) *E. coli* BL21 con el inductor IPTG, (FI) fracción insoluble, (FS) fracción soluble, (PUR) Proteína Purificada (banda única), (M) el marcador de peso molecular en kDa.

la técnica de Bradford tuvo una concentración de 0,27 µg/µl para Tropo/HIS-tag y 0,16 µg/µl para Tropo/GST-tag.

Se realizó una electroforesis bidimensional para identificar la proteína recombinante de *E. granulosus* antes y después de su purificación (Figura 2). El análisis de la secuencia con el programa ProtParam indicó un pH ácido para la proteína EgTrpA (pH 4,6 para Tropo/His-tag y pH 4,8 para Tropo/GST-tag).

Evaluación de la inmunogenicidad y la antigenicidad

Los resultados de la prueba ELISA mostraron un aumento en los anticuerpos policlonales anti-Tropo/His-tag y anti-Tropo/GST-tag, obtenidos de conejos inmunizados con las proteínas recombinantes (Figura 3). Dos conejos (1 y 4) tuvieron un aumento de IgG anti-proteína recombinante el día 15 en comparación con el día 0, mientras que los otros dos conejos (2 y 3) tuvieron aumento el día 30. El suero de conejo inmunizado mostró un aumento de los anticuerpos IgG de Tropo/His-tag (OD 450 nm: 2,82) similar a Tropo/GST-tag (OD 450 nm: 2,40) el día 60.

El Western blot confirmó la antigenicidad de las proteínas recombinantes obteniendo una única banda con el peso esperado de 33,5 kDa para Tropo/His-tag y 60,1 kDa para Tropo/GST-tag. El antígeno recombinante reaccionó fuertemente con anti-Tropo/His-tag y anti-Tropo/GST-tag producidos en los conejos inmunizados (Figura 4). Tropo/His-tag

reaccionó a una concentración de 0,001 µg, a diferencia de Tropo/GST-tag, que reaccionó a una concentración de 0,1 µg. El antígeno recombinante mostró reactividad con los anticuerpos anti-EgAPM (Figura 4).

DISCUSIÓN

E. granulosus es un parásito genéticamente diverso que exhibe características, biológicas, bioquímicas, inmunológicas y antigénicas variables. Es importante considerar los tipos de proteínas de origen parasitario a utilizar, dado que las etapas larvianas y adultas producen diversos antígenos que desencadenan diferentes mecanismos de inmunidad o respuesta⁽¹⁴⁾. En *E. granulosus*, la tropomiosina está presente en la fase larvaria y adulta y es conocida por tener una alta inmunogenicidad⁽¹⁵⁾. En este estudio seleccionamos EgTrpA porque se ha reportado que es la forma más abundante en comparación con otras isoformas proteicas⁽¹⁶⁾.

Se seleccionó *E. coli* como sistema de expresión debido a que es el huésped más utilizado y a menudo se lo ha descrito como eficiente. Existen sistemas más complejos que permiten la producción de proteínas con características homólogas a proteínas nativas. Sin embargo, se ha acumulado una considerable experiencia y practicidad en el cultivo de *E. coli*, lo que ha permitido mejorar significativamente la producción sin presentar complicaciones⁽¹⁸⁾.

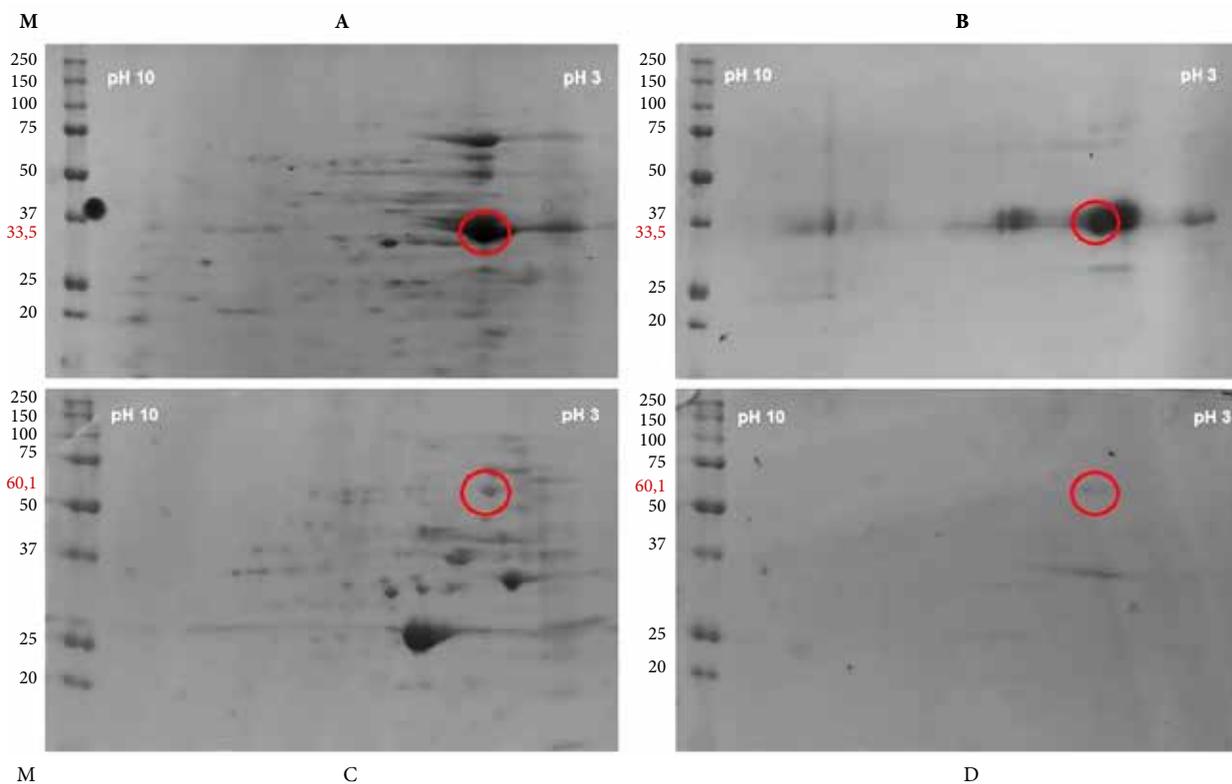


Figura 2. Electroforesis bidimensional: (A) antes de la purificación Tropo/HIS-tag, (B) después de la purificación Tropo/HIS-tag, (C) antes de la purificación Tropo/GST-tag y (D) después de la purificación Tropo/GST-tag.

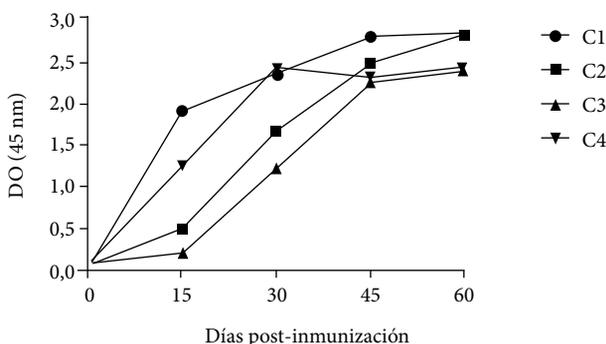


Figura 3. Resultados de la prueba ELISA indirecta para detectar anticuerpos IgG anti-Tropo/His-tag y anti-Tropo/GST-tag en conejos inmunizados con proteínas recombinantes de tropomiosina. C1 y C2 representan conejos inmunizados con Tropo/His-tag; C3 y C4 representan conejos inmunizados con Tropo/GST-tag. El día 0 representa el suero recolectado antes de la inmunización.

Los vectores plasmídicos seleccionados en este estudio se han utilizado ampliamente para producir proteínas recombinantes antigénicas (17). Una ventaja de utilizar vectores comerciales es la presencia de la cola de His-tag y GST-Tag que permite la purificación mediante cromatografía de afinidad. Una desventaja del vector pET28 puede ser las altas concentraciones de proteína generadas mediante este sistema que pueden dar lugar a cuerpos de inclusión (18). En nuestro estudio, observamos de manera similar una alta concentración de proteínas Tropo/His-tag que resultó en dificultades de purificación. El vector pGEX6P-1 produjo una baja concentración y necesitó más tiempo de producción. Mientras que una ventaja es la presencia de la proteína GST como más soluble y antigénica, lo que puede aprovecharse en el desarrollo de candidatos vacunales (8).

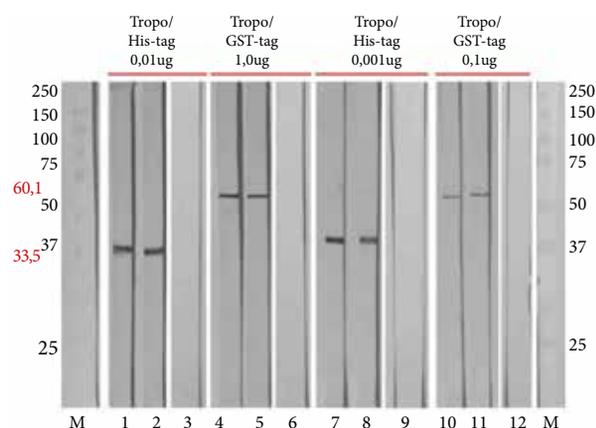


Figura 4. Western blot de la tropomiosina recombinante reconocida por suero de conejos inmunizados. Los carriles 1 a 6 representan suero de conejos inmunizados con Tropo/His-tag y Tropo/GST-tag. Los carriles 7 a 12 representan suero de conejos inmunizados con EgAPM (antígeno nativo de *E. granulosus*). Los carriles 3, 6, 9 y 12 representan un conjunto de muestras de suero negativas de conejos antes de la inmunización. El carril M representa un marcador de peso molecular comercial.

La 2-DE ha contribuido significativamente al mapeo y caracterización proteómica (13). En el presente estudio, antes de la purificación, se separaron de forma reproducible varios spots de proteína mediante 2-DE de alta resolución. Después de la purificación, las muestras tratadas con el kit de limpieza no dieron un mayor número de spots con la etiqueta Tropo/GST. Aun así, 2-DE permitió identificar la ausencia de cambios en la expresión de proteínas, porque, la distribución de los perfiles proteicos recombinantes fue similar a los obtenidos a partir de protoescolices (13).

Las proteínas recombinantes Tropo/His-tag y Tropo/GST-tag fueron funcionales e inmunogénicas, ya que la respuesta inmune produjo un aumento de IgG en conejos. Estas proteínas recombinantes podrían ser usadas como fuente antigénica para la producción de anticuerpos policlonales para el diagnóstico por Copro-ELISA en perros (19). Además, los anticuerpos anti-EgTrpA pueden ser purificados y evaluados para el desarrollo de pruebas serológicas en hospederos intermediarios. Como resultado, la producción de proteínas recombinantes como la EgTrpA podría ser más económica, viable y sostenible que obtener proteínas de parásitos en animales infectados naturalmente.

Este estudio tiene algunas limitaciones como por ejemplo que la proteína Tropo/GST-tag recombinante no se produjo en una cantidad suficiente para inmunizar un número amplio de animales. Se requirieron varias repeticiones del protocolo para obtener suficiente proteína, por tanto, sería necesario evaluar el uso de biorreactores. Otra limitación fue que no se realizó la genotipificación del parásito, aunque se sabe que los quistes de ovino son originados exclusivamente por el genotipo G1 en Perú que afecta además comúnmente a humanos (20). Finalmente, el conejo como modelo animal no asemeja al huésped definitivo. Los anticuerpos no necesariamente representarían un correlato de protección, por lo que debe evaluarse la reducción de huevos en el perro.

En conclusión, este estudio describe la producción exitosa de EgTrpA en dos vectores Trpop/His-tag y Tropo/GST-tag con características homólogas a proteínas nativas del parásito. La producción de antígenos recombinantes representa una perspectiva de aplicación para el diseño y desarrollo de una vacuna contra la equinocosis en perros que requiere estudios adicionales para evaluar su eficacia. Esto sería complementario a las medidas preventivas que deben seguir articulándose bajo el enfoque Una Sola Salud, ya que en el ciclo biológico intervienen personas, cánidos silvestres y domésticos, ganado, además de la contaminación del ambiente con los huevos del parásito.

Agradecimientos. Agradecemos a Karen Ann Alroy por su apoyo en la edición del manuscrito, a Judith Lozano por la administración de la subvención y a los colegas de los Laboratorios de la Facultad de Ciencias y Filosofía, Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Finalmente agradecemos al Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico del Perú por financiar el proyecto de investigación 392-2019-FONDECYT.

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

Roles según CRediT. JA: conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, curación de datos, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición. LMJ: conceptualización, metodología, análisis formal, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición. MV: supervisión, metodología, recursos, redacción, revisión y edición. PO: metodología, investigación, redacción, revisión y edición. FAZ: Metodología, investigación, redacción, revisión y edición.

NV: investigación, redacción, revisión y edición. CMG: supervisión, análisis formal, adquisición de fondos, redacción, revisión y edición, visualización, supervisión

Financiamiento. Este estudio fue financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico del Perú (FONDECYT), número de subvención 392-2019-FONDECYT.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Thompson RCA. The Molecular Epidemiology of Echinococcus Infections. *Pathogens*. 2020;9(6):453. doi: [10.3390/pathogens9060453](https://doi.org/10.3390/pathogens9060453).
- Craig PS, McManus DP, Lightowlers MW, Chabalgoity JA, Garcia HH, Gavidia CM, *et al.* Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):385-394. doi: [10.1016/S1473-3099\(07\)70134-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70134-2).
- Chrieki M. Echinococcosis--an emerging parasite in the immigrant population. *Am Fam Physician*. 2002;66(5):817-820.
- Craig P, Mastin A, van Kesteren F, Boufana B. *Echinococcus granulosus*: Epidemiology and state-of-the-art of diagnostics in animals. *Vet Parasitol*. 2015;213(3-4):132-148. doi: [10.1016/j.vetpar.2015.07.028](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.07.028).
- Zhang W, McManus DP. Vaccination of dogs against Echinococcus granulosus: a means to control hydatid disease?. *Trends Parasitol*. 2008;24(9):419-424. doi: [10.1016/j.pt.2008.05.008](https://doi.org/10.1016/j.pt.2008.05.008).
- Budke CM, Campos-Ponce M, Qian W, Torgerson PR. A canine purgation study and risk factor analysis for echinococcosis in a high endemic region of the Tibetan plateau. *Vet Parasitol*. 2005;127(1):43-49. doi: [10.1016/j.vetpar.2004.08.024](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.08.024).
- Wang Y, Xiao D, Shen Y, Han X, Zhao F, Li X, *et al.* Proteomic analysis of the excretory/secretory products and antigenic proteins of Echinococcus granulosus adult worms from infected dogs. *BMC Vet Res*. 2015;11:119. doi: [10.1186/s12917-015-0423-8](https://doi.org/10.1186/s12917-015-0423-8).
- Zhang W, Zhang Z, Shi B, Li J, You H, Tulson G, *et al.* Vaccination of dogs against Echinococcus granulosus, the cause of cystic hydatid disease in humans. *J Infect Dis*. 2006;194(7):966-974. doi: [10.1086/506622](https://doi.org/10.1086/506622).
- Schevzov G, Vrhovski B, Bryce NS, Elmir S, Qiu MR, O'Neill GM, *et al.* Tissue-specific tropomyosin isoform composition. *J Histochem Cytochem*. 2005;53(5):557-570. doi: [10.1369/jhc.4A6505.2005](https://doi.org/10.1369/jhc.4A6505.2005).
- Petavy AF, Hormaeche C, Lahmar S, Ouhelli H, Chabalgoity A, Marchal T, *et al.* An oral recombinant vaccine in dogs against Echinococcus granulosus, the causative agent of human hydatid disease: a pilot study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(1):e125. 2008. doi: [10.1371/journal.pntd.0000125](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000125).
- Green MR, Sambrook J. Cloning and Transformation with Plasmid Vectors. *Cold Spring Harb Protoc*. 2021;2021(11):10.1101/pdb.top101170. 2021. doi: [10.1101/pdb.top101170](https://doi.org/10.1101/pdb.top101170).
- Kittelberger R, Reichel MP, Jenner J, Heath DD, Lightowlers MW, Moro P, *et al.* Evaluation of three enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) for the detection of serum antibodies in sheep infected with Echinococcus granulosus. *Vet Parasitol*. 2002;110(1-2):57-76. doi: [10.1016/s0304-4017\(02\)00308-4](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(02)00308-4).
- Li ZJ, Zhao W. Analysis of proteosolces-specific antigens from Echinococcus granulosus with proteomics combined with Western blot. *Biomed Environ Sci*. 2012;25(6):718-723. doi: [10.3967/0895-3988.2012.06.015](https://doi.org/10.3967/0895-3988.2012.06.015).
- Schevzov G, Vrhovski B, Bryce NS, Elmir S, Qiu MR, O'Neill GM, *et al.* Tissue-specific tropomyosin isoform composition. *J Histochem Cytochem*. 2005;53(5):557-570. doi: [10.1369/jhc.4A6505.2005](https://doi.org/10.1369/jhc.4A6505.2005).
- Esteves A, Señorale M, Ehrlich R. A tropomyosin gene is differentially expressed in the larval stage of Echinococcus granulosus. *Parasitol Res*. 2003;89(6):501-502. doi: [10.1007/s00436-002-0791-4](https://doi.org/10.1007/s00436-002-0791-4).
- Alvite G, Esteves A. *Echinococcus granulosus* tropomyosin isoforms: from gene structure to expression analysis. *Gene*. 2009;433(1-2):40-49. doi: [10.1016/j.gene.2008.11.021](https://doi.org/10.1016/j.gene.2008.11.021).
- Jazouli M, Lightowlers M, Gauci CG, Tadlaoui K, Belmlih A, Ennaji MM, *et al.* Vaccination Against Hydatidosis: Molecular Cloning and Optimal Expression of the EG95NC- Recombinant Antigen in Escherichia coli. *Protein J*. 2017;36(6):472-477. doi: [10.1007/s10930-017-9742-x](https://doi.org/10.1007/s10930-017-9742-x).
- García J, Santana Z, Zumalacárregui L, Quintana M, González D, Ferrazola G, *et al.* Estrategias de obtención de proteínas recombinantes en Escherichia coli. *Vaccinomonitor*. 2013;22(2): 30-39.
- Jara LM, Rodríguez M, Altamirano F, Herrera A, Verastegui M, Gimenez-Lirola LG, *et al.* Development and Validation of a Co-pro-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Sandwich for Detection of Echinococcus granulosus-Soluble Membrane Antigens in Dogs. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(2):330-335. doi: [10.4269/ajtmh.18-0645](https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0645)
- Sanchez L, Mayta H, Jara LM, Verástegui M, Gilman RH, Gómez-Puerta LA, *et al.* Echinococcus granulosus sensu stricto and E. canadensis are distributed in livestock of highly endemic area in the Peruvian highlands. *Acta Trop*. 2022;225:106178. doi:[10.1016/j.actatropica.2021.106178](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106178).

ORIGINAL BREVE

BÚSQUEDA ACTIVA DE TUBERCULOSIS EN TRES CENTROS PENITENCIARIOS JUVENILES DE PERÚ

Judith Jimenez^{1,a}, Ana Karina Millones^{1,a}, Daniela Puma^{1,b}, Jesús Peinado^{1,2,c}, Blanca Martínez^{1,3,d}, Marco Tovar^{1,2,e}, Leonid Lecca^{1,4,f}

¹ Socios En Salud Sucursal Perú. Lima, Perú.

² Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.

³ Programa Nacional de Centros juveniles (PRONACEJ), Lima, Perú.

⁴ Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, MA, USA.

^a Licenciada de Enfermería, ^b licenciada en Enfermería, máster en Ciencias; ^c médico cirujano, magister en Gerencia de Programas y Proyectos; ^d obstetra, doctor en Salud; ^e médico pediatra, máster en Gerencia en Salud; ^f médico cirujano, magister en Epidemiología Clínica.

RESUMEN

El objetivo fue describir la tasa de tuberculosis (TB) hallada por la estrategia de búsqueda activa en adolescentes y jóvenes en tres centros penitenciarios juveniles. Realizamos detección de TB a través de un algoritmo de búsqueda activa con toma de radiografía de tórax, lectura automatizada por software de inteligencia artificial, prueba molecular de GeneXpert Ultra MTB/RIF, y evaluación clínica. Se tamizaron 640 personas, 94 (14,6%) tuvieron una radiografía de tórax anormal. De los tamizados, se obtuvo 105 pruebas de GeneXpert de los cuales 94 tuvieron radiografía anormal, 9 fueron sintomáticos respiratorios y 2 estuvieron en tratamiento antirretroviral con cuadro clínico de TB. Obtuvimos 8 (8,5%) casos de TB detectados con GeneXpert, 7 con radiografía anormal y 1 con radiografía normal. Por último, de estos 8 casos, 3 fueron tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR) (42,8%). La tasa de tamizados por búsqueda activa fue de 1250 por 100 000 tamizados, siendo 10 veces más que la tasa en población general. Recomendamos la inclusión de centros penitenciarios juveniles como grupos de interés para búsqueda sistemática y desarrollar intervenciones para disminuir riesgo de contagio de TB.

Palabras clave: Tuberculosis; Jóvenes; Adolescentes; Centros Penitenciarios (fuente: DeCS BIREME).

ACTIVE SEARCH FOR TUBERCULOSIS IN THREE YOUTH DETENTION CENTERS IN PERU

ABSTRACT

This study aimed to describe the rate of tuberculosis (TB) found by using the active search strategy in teenagers and youths in three youth detention centers. TB was screened through the active search algorithm with chest X-ray, the automated reading was carried out by artificial intelligence software, the GeneXpert Ultra MTB/RIF molecular test, and clinical evaluation. A total of 640 individuals were screened, 94 (14.6%) had an abnormal chest X-ray. Of those screened, we obtained 105 GeneXpert tests of which 94 had abnormal X-rays, 9 were respiratory symptomatic and 2 were on antiretroviral treatment with TB clinical picture. We obtained 8 (8.5%) cases of TB detected with GeneXpert, 7 with abnormal radiography and 1 with normal radiography. Finally, of these 8 cases, 3 were cases of rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) (42.8%). The rate of screening by active search was 1250 per 100,000 screened, 10 times higher than the rate in the general population. We recommend the inclusion of youth detention centers as target groups for systematic screening and the development of interventions to reduce the risk of TB infection.

Keywords: Tuberculosis; Youth; Adolescents; Correctional Facilities (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En el mundo, en 2021, se estimó que 10,6 millones de personas padecieron de tuberculosis (TB) y 1,6 millones fallecieron por esta causa. A su vez, en las Américas, en 2021, se pudo estimar 309 000 casos de TB. Un dato relevante es que las muertes por TB aumentaron en 5000 (18,5%) en 2021 en comparación con 2020 debido a la pandemia de la COVID-19⁽¹⁾.

Citar como. Jimenez J, Millones AK, Puma D, Peinado J, Martínez B, Tovar M, et al. Búsqueda activa de tuberculosis en tres centros penitenciarios juveniles de Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):417-21.
doi: [10.17843/rpmesp.2024.414.13727](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2024.414.13727).

Correspondencia.

Judith Jimenez Guevara;
jjimenez_ses@pih.org

Recibido. 29/02/2024

Aprobado. 06/11/2024

En línea. 29/11/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

Por otro lado, en cualquier país con escasos recursos, las personas privadas de su libertad suelen ser la última prioridad presupuestaria. Son los extremos de los marginados. Viven hacinadas en instalaciones con insuficiente ventilación, higiene y saneamiento. La comida institucional suele ser escasa y poco nutritiva. Los comportamientos ilegales, como el consumo de alcohol y drogas, las relaciones sexuales (consentidas o no) pueden ocurrir sin control. Estas condiciones propician enfermedades infecciosas crónicas, entre ellas la TB^(2,3). Esta misma situación sucede en los centros penitenciarios juveniles del Perú, quienes se encargan del diagnóstico y/o rehabilitación de jóvenes y adolescentes de bajos recursos económicos y en conflicto con la Ley Penal⁽⁴⁾. No obstante, estos centros son habitados por numerosas personas, tienen poca ventilación y reúnen las condiciones de hacinamiento que facilitan el contagio por TB^(5,6).

La TB es la primera causa de morbilidad en población privada de la libertad. Se estima que la incidencia en esta población es muy alta, que podría llegar hasta los 7000 casos por cada 100 000 personas privadas de la libertad por año; de otra parte, el riesgo para contagio con TB en esta población es mucho mayor que en la población general; asimismo, su impacto en la población general es importante ya que se estima que cerca del 6,3% de los infectados por TB ocurrieron por contacto con población privada de la libertad⁽⁷⁾.

Dada la necesidad de disminuir la brecha de detección de TB en el Perú, y con el objetivo de realizar la búsqueda activa de tuberculosis en esta población vulnerable como son las personas privadas de su libertad, la ONG Socios En Salud Sucursal Perú (SES) y el Programa Nacional de Centros Juveniles (PRONACEJ) del Ministerio de Justicia del Perú, implementaron el año 2021 una estrategia de búsqueda activa de TB dirigido principalmente a los jóvenes y adolescentes residentes en centros penitenciarios juveniles de Lima y Arequipa. Este artículo describe los resultados del tamizaje para TB pulmonar en tres centros penitenciarios juveniles del Perú, mediante el uso de pruebas altamente sensibles como es el sistema de interpretación automatizado para la lectura de las radiografías de tórax (sensibilidad ~90%) que permiten identificar personas con sospecha de TB, las cuales son posteriormente testeadas mediante pruebas altamente específicas como la prueba molecular de GeneXpert (especificidad ~99%), lo que permite confirmar el diagnóstico de TB, así como la presencia de resistencia a la rifampicina^(8,9,10).

EL ESTUDIO

El presente estudio es un análisis de bases de datos secundarios de una intervención basada en la estrategia de búsqueda activa para la detección de TB y tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR) en tres centros penitenciarios juveniles en Perú (dos de Lima y uno de Arequipa) realizado por el Programa de Tuberculosis de Socios En Salud (SES) durante

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. Siendo la tuberculosis la principal causa de muerte debido a enfermedades infecciosas en el mundo, y teniendo una brecha de detección de 20-40%, se necesita implementar estrategias de búsqueda activa de la enfermedad en diferentes poblaciones vulnerables como en los centros penitenciarios juveniles.

Principales hallazgos. Encontramos una tasa de tamizados por búsqueda activa fue de 1250 por 100 000 tamizados, siendo 10 veces más que la tasa en la población general. El 75% de casos positivos a GeneXpert fueron asintomáticos.

Implicancias. Usando mecanismos y algoritmos innovadores de búsqueda de tuberculosis, se pueden identificar tempranamente los casos, lo que favorece el pronóstico del tratamiento, además de reducir la cadena de transmisión de la enfermedad.

mayo a junio del 2021. La población del estudio estuvo conformada por jóvenes y adolescentes, privados de su libertad. Los establecimientos seleccionados fueron el Centro Juvenil de Varones de Lima (n=520), Centro Juvenil de Mujeres de Santa Margarita en Lima (n=62) y el Centro Juvenil de Varones en Arequipa (n=58). Todas las actividades fueron realizadas de manera programática en coordinación con autoridades del Programa Nacional de Centros Juveniles (PRONACEJ) y el área de salud de dicha institución. No se realizó cálculo muestral ya que se dio el beneficio del descartar de TB a toda la población.

Se colectó información demográfica y aplicó una ficha de autorreporte de síntomas de TB. Si un participante se encontraba en tratamiento anti-TB, ya no pasaba por el flujograma de atención. Independientemente si presentaron síntomas o no, los participantes fueron evaluados de manera voluntaria mediante una radiografía torácica con un equipo portátil de rayos X (ECORAY, modelo Orange 1040 HF) y las imágenes radiográficas fueron transferidas a una computadora portátil e interpretada por un programa de lectura automatizada (Qure.ai V2.0) mediante un algoritmo de inteligencia artificial (IA)⁽¹¹⁾. Los resultados de la lectura proporcionaron hallazgos normales o anormales (sospecha de TB activa). Posteriormente todas las radiografías consideradas anormales fueron evaluadas por los médicos del PRONACEJ. Todo participante con: (1) radiografía torácica anormal y/o que (2) reportaron ser sintomáticos respiratorios (tos con flema mayor a 14 días), o (3) que haya referido estar tomando tra-

tamiento antirretroviral y presentaban cuadro clínico compatible a TB (pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre) proporcionaron muestra de esputo. Las muestras fueron transportadas al laboratorio de diagnóstico molecular de nivel de bioseguridad 3 de SES y procesadas mediante la prueba molecular GeneXpert® MTB/RIF Ultra⁽¹²⁾.

Todos los participantes con radiografía anormal fueron evaluados clínicamente por los médicos de cada centro juvenil. La evaluación clínica en combinación con resultados de radiografía torácica y resultados de GeneXpert permitieron que los médicos puedan realizar el diagnóstico de TB o TB-RR pulmonar activa con confirmación bacteriológica (MTB detectado con resistencia o no a RIF en GeneXpert) o TB pulmonar activa por criterio clínico y hallazgos radiológicos. Todos los pacientes diagnosticados fueron derivados al Programa de tuberculosis de PRONACEJ para su inicio de tratamiento anti-TB.

Toda la información fue confidencial y obtenida del sistema de información de SES (SEIS). Se reportaron indicadores de la cascada de cuidado TB: (1) porcentaje de población tamizada; (2) porcentaje de personas con placas radiográficas con resultado anormal; (3) porcentaje de personas en que se realizó prueba de GeneXpert Ultra; (4) porcentaje de personas diagnosticadas con TB y TB-RR mediante GeneXpert o TB mediante criterio clínico y radiológico. Todos estos resultados fueron reportados de forma global y además distribuidos según cada establecimiento y a partir de ellos se obtuvo porcentaje de personas diagnosticadas con TB y TB-RR.

Todos los análisis fueron realizados en el programa estadístico Stata/SE 16.0 (Stata Corp. College Station, TX)⁽¹³⁾.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de SES (número de aprobación 0029) como un proyecto de uso de fuente secundaria, con datos no identificados.

HALLAZGOS

Se tamizaron 640 jóvenes y adolescentes privados de su libertad, 520 (81,4%) del Centro Juvenil de Varones de Lima; 62 (9,5%) del Centro Juvenil Santa Margarita de Lima; y 58 (9,1%) del Centro Juvenil de Arequipa). La mediana de edad del total de participantes fue de 20 (RIC: 2) años, siendo mayor porcentaje personas entre 18 a 29 años (586/640, 91,6%), y varones (578/640, 90,3%). Asimismo, un gran porcentaje de participantes (>80%) no reportaron síntomas en fichas de autorreporte. Únicamente, dos personas reportaron presentar VIH y estar actualmente bajo tratamiento antirretroviral. Todos los participantes de centros juveniles de Lima y Arequipa fueron varones, mientras que todos los participantes del Centro Juvenil de Santa Margarita de Lima fueron muje-

res. Tanto, la edad como la presencia de síntomas como tos o sudoración nocturna fueron más altas en los participantes del Centro Juvenil de Lima en comparación a los centros juveniles de Santa Margarita y Arequipa, como se observa en la Tabla 1.

De los 640 participantes tamizados usando una radiografía de tórax, 94 (14,7%) tuvieron hallazgos anormales, siendo este porcentaje mayor en participantes del Centro Juvenil de Santa Margarita (14/62, 22,6%) en comparación al Centro Juvenil de Lima (78/520, 15,0%) y Centro Juvenil de Arequipa (2/58, 3,5%). Todos los participantes con hallazgos anormales en radiografías torácicas proporcionaron muestras de esputo para análisis de GeneXpert, a los cuales se adicionaron 11 muestras de esputo (9 muestras de participantes que reportaron sintomatología en el autorreporte y 2 muestras de personas con VIH en tratamiento antirretroviral). 105 muestras de esputo fueron analizadas mediante la prueba de GeneXpert, de las cuales siete (6,7%) tuvieron resultado positivo para *Mycobacterium tuberculosis* (MTB); todas estas muestras provenían de los participantes del Centro Juvenil de Lima. De estas 7 muestras positivas a MTB en GeneXpert, 3 (42,9%) demostraron resistencia a rifampicina (Material suplementario).

En total, 8 personas privadas de su libertad fueron diagnosticadas con TB mediante la estrategia de búsqueda activa, de los cuales 7 tuvieron confirmación bacteriológica (resultado GeneXpert positivo) y uno fue mediante criterio clínico y hallazgos radiológicos. A partir de estos resultados encontramos una tasa de tamizados por búsqueda activa fue de 1250 por 100 000 tamizados. De los casos positivos de TB y TB-RR un 75% (n=5) de ellos fueron casos asintomáticos.

Con respecto a los resultados de radiografía torácica y la edad, el mayor porcentaje de hallazgos anormales se observó en participantes entre 15 a 17 años (18/53, 34,0%) en comparación a participantes entre 18 a 29 años (76/586, 13,0%) y solo un participante entre 12 a 14 años tuvo hallazgos radiográficos anormales.

DISCUSIÓN

Durante el tamizaje realizado en los centros penitenciarios juveniles encontramos una alta incidencia de TB y TB-RR siendo 10 veces más alta que la tasa en la población general, según lo informado por la Organización Mundial de la Salud⁽¹⁴⁾, por lo que es necesario incluir estrategias de búsqueda activa en estos lugares para reducir la brecha diagnóstica y controlar la transmisión de la enfermedad. Durante la búsqueda bibliográfica no se encontraron estudios con una población similar. Por lo que, incluir estrategias más activas de detección temprana de la TB son necesarias y tienen mejores resultados que las estrategias clásicas de búsqueda pasiva de

Tabla 1. Características sociodemográficas de los tamizados.

Características	Total N=640 (%)	Centro Juvenil de Varones de Lima n=520 (%)	Centro Juvenil de Mujeres de Santa Margarita en Lima n=62 (%)	Centro Juvenil de Varones en Arequipa n=58 (%)
Edad				
Media (DE)	19,9 (1,8)	20,2 (1,7)	19,4 (2,1)	19,9 (1,8)
Mediana (RIC)	20 (2,0)	20 (2,0)	20 (3,0)	20 (2,0)
12 - 14 años	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
15 - 17 años	53 (8,3)	39 (7,5)	12 (19,4)	2 (3,4)
18 - 29 años	586 (91,6)	481 (92,5)	50 (80,6)	55 (94,8)
Sexo				
Varón	578 (90,3)	520 (100,0)	0 (0,0)	58 (100,0)
Mujer	62 (9,7)	0 (0,0)	62 (100,0)	0 (0,0)
Síntomas de TB ^a				
Tos	48 (7,5)	44 (8,4)	4 (6,4)	0 (0,0)
Tos < 14 días	39 (81,2)	36 (81,8)	3 (75,0)	0 (0,0)
Tos ≥ 14 días	9 (18,7)	8 (18,1)	1 (25,0)	0 (0,0)
Tos con flema	53 (8,2)	46 (8,8)	6 (9,6)	1 (1,7)
Tos con flema < 14 días	44 (83,0)	38 (82,6)	5 (83,3)	1 (100,0)
Tos con flema ≥ 14 días	9 (16,9)	8 (17,3)	1 (16,6)	0 (0,0)
Fiebre	32 (5,0)	30 (5,7)	2 (3,2)	0 (0,0)
Sudoración nocturna	57 (8,9)	55 (10,5)	2 (3,2)	0 (0,0)
Baja de peso	91 (14,2)	75 (14,4)	11 (17,7)	5 (8,6)
Toma de medicamentos antirretrovirales (TARGA) ^a	2 (0,3)	1 (0,1)	1 (1,6)	0 (0,0)

DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico, TB: tuberculosis.

^a Los valores no son independientes.

TB. En el 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) brindó directrices sobre el tamizaje sistemático de la TB que incluyen comunidades desfavorecidas con acceso limitado a la atención de salud como son las poblaciones privadas de su libertad, incluso la OMS menciona que por tener un riesgo alto de transmisión es preferible el empleo de un algoritmo sumamente sensible como el uso de radiografía de tórax como primer paso. Como segundo punto en el algoritmo se debe considerar el uso de las pruebas moleculares rápidas, las que podrían ayudar a iniciar tratamiento para la TB oportunamente.

A pesar de que no se tamizó a toda la población de los centros penitenciarios juveniles, se observó que casi la mitad de los adolescentes identificados con TB tuvieron además resultado con TB-RR (42,9%), el cual es casi el doble comparado con lo hallado en comunidad en general a través de búsqueda activa de TB (~22%). Asimismo, en Brasil la prevalencia de TB-RR en adolescentes entre el 2011 al 2016 fue 0,5% ⁽¹⁵⁾ mucho menor a lo encontrado en nuestro estudio. Sin embargo, no se encontraron estudios similares que incluya la búsqueda activa de TB en adolescentes o jóvenes privados de su libertad, por tal motivo no podría

corroborar que nuestro grupo de intervención es más vulnerable a resistencia que otros.

Las personas tamizadas a través de búsqueda activa en su mayoría (75%) no mencionaron tener algún síntoma de TB. Al no sentirse enfermos es probable que estas personas no hubieran buscado atención médica ni hubieran sido tamizados de acuerdo con la estrategia de búsqueda pasiva de TB. Las encuestas de prevalencia mundial informan que la mitad de los casos de TB con esputo positivo son asintomáticos ⁽¹⁶⁾. La TB subclínica está mal caracterizada, pero puede representar una proporción significativa de transmisión de TB ⁽¹⁷⁾. Nuestros resultados reafirman lo encontrado en la literatura acerca de la búsqueda activa, representando una estrategia fundamental que detecta seis veces más casos que las tasas regulares de búsqueda pasiva ^(5,8).

Un hallazgo relevante de nuestro estudio fue el mayor porcentaje de radiografías torácicas con resultados anormales en mujeres que en varones, aunque ninguna de estas mujeres con radiografías anormales resultó positiva a GeneXpert. No hemos podido encontrar una razón que explique estos hallazgos.

Una de las limitaciones del estudio fue el tamaño de muestra, lo que dificultó que incluyamos algunas relaciones significativas entre los datos de los participantes.

En base a los resultados obtenidos, recomendamos realizar un análisis del costo beneficio de un tamizaje sistemático en la población vulnerable y fomentar en las instituciones la instauración de políticas audaces para acelerar el progreso hacia la eliminación de la TB. Además, adaptar enfoques que pueden incluirse dentro y fuera del sector de la salud para reforzar la protección social e incidir en los determinantes sociales de la tuberculosis, así como para seguir fomentando la investigación y la innovación en tuberculosis en esta población vulnerable

Por otro lado, los hallazgos obtenidos nos permiten determinar que el algoritmo de búsqueda activa que usamos probablemente detecta casos de forma más temprana, y por ende mejora el pronóstico de los casos, además que disminuye la cadena de transmisión. Por ello, es necesario que los tomadores de decisiones resalten la importancia de poder formular nuevas políticas que contribuyan al control estricto de la TB.

En conclusión la búsqueda activa en centros juveniles contribuyen a cerrar la brecha diagnóstica que actualmente existe, identificando jóvenes y adolescentes sin síntomas los cuales no serían identificados a través de la búsqueda pasiva.

Aunque esta estrategia de búsqueda activa de tuberculosis pueda resultar ser costosa en un inicio, los beneficios económicos a largo plazo son significativos. El diagnóstico temprano reduce los costos asociados con el tratamiento de la enfermedad en sus etapas avanzadas, la hospitalización y los brotes comunitarios.

Agradecimientos. Agradecemos al personal del Programa Nacional de Centros Juveniles (PRONACEJ) por las gestiones administrativas que permitieron desarrollar la intervención.

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

Roles según CRediT. JJG: conceptualización, visualización, redacción - borrador original, investigación. AMG: conceptualización, metodología, redacción - borrador original, software. DPA: conceptualización, administración de proyecto, metodología, investigación. JPR: escritura-revisión y edición, curación de datos. BMA: conceptualización, investigación, escritura - revisión y edición. MTH: escritura - revisión y edición, análisis formal. LLG: escritura - revisión y edición, supervisión.

Financiamiento. El proyecto fue financiado por Socios en Salud Sucursal Perú. Este financiamiento tuvo como objetivo la implementación de la búsqueda activa en centros juveniles.

Conflictos de interés. Ninguno de los autores tiene algún conflicto de interés que declarar.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. 2022 [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
2. Zarate E, Lobon I, Saavedra C, Castañeda M. Tuberculosis en nuevos escenarios: establecimientos penitenciarios. *An Fac Med*. 2005;66(2):148-158. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832005000200009.
3. Cords O, Martinez L, Warren J, O'Marr JM, Walter KS, Cohen T, et al. Incidence and prevalence of tuberculosis in incarcerated populations: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2021;6(5):e300-e308. doi: [10.1016/S2468-2667\(21\)00025-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00025-6).
4. Poder Judicial del Perú [Internet]. [citado 11 de enero de 2024]. Disponible en: https://scc.pj.gob.pe/wps/wcm/connect/Centros+Juveniles/s_centros_juveniles_nuevo/as_centros_juveniles/.
5. Kagujje M, Somwe P, Hatwiinda S, Bwalya J, Zgambo T, Thornicroft M, et al. Cross-sectional assessment of tuberculosis and HIV prevalence in 13 correctional facilities in Zambia. *BMJ Open*. 2021;11(9):e052221. doi: [10.1136/bmjopen-2021-052221](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052221).
6. Martinez L, Warren J, Harries AD, Croda J, Espinal MA, Lopez Olarte RA, et al. Global, regional, and national estimates of tuberculosis incidence and case detection among incarcerated individuals from 2000 to 2019: a systematic analysis. *Lancet Public Health*. 2023;8(7):e511-e519. doi: [10.1016/S2468-2667\(23\)00097-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00097-X).
7. Castañeda-Hernandez DM, Martinez-Ramirez JE, Bolivar-Mejia A, Rodriguez-Morales AJ. Differences in TB incidence between prison and general populations, Pereira, Colombia, 2010-2011. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013;93(3):275-6.
8. OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud/Tuberculosis [Internet]. 2023 [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>.
9. Stop TB Partnership. Detección y triaje de la tuberculosis utilizando tecnología de detección asistida por computadora (CAD) y sistemas de rayos X ultraportátiles: una guía práctica. [Internet]. [citado 6 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.stoptb.org/deteccion-y-triaje-de-la-tuberculosis-utilizando-tecnologia-de-deteccion-asistida-por-computadora>.
10. Velen K, Sathar F, Hoffmann C, Hausler H, Fononda A, Govender S, et al. Digital Chest X-Ray with Computer-aided Detection for Tuberculosis Screening within Correctional Facilities. *Ann Am Thorac Soc*. Aug 2022;19(8):1313-1319. doi: [10.1513/AnnalsATS.202103-380OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-380OC).
11. Qin ZZ, Naheyan T, Ruhwald M, Denking CM, Gelaw S, Nash M, et al. A new resource on artificial intelligence powered computer automated detection software products for tuberculosis programmes and implementers. *Tuberculosis (Edinb)*. 2021;127:102049. doi: [10.1016/j.tube.2020.102049](https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102049).
12. Borodulina EA, Piskun VV, Uraksina MV, Shubina AT. Molecular genetic tests GeneXpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF (Ultra) in the diagnosis of tuberculosis (review of literature). *Klin Lab Diagn*. 2022;67(9):544-549. doi: [10.51620/0869-2084-2022-67-9-544-549](https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-544-549).
13. StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC.
14. WHO. Global Tuberculosis Reporte 2020-2022 [citado 8 de enero 2024]. Disponible en: <https://data.who.int/es/indicadores/i/13B4226/C288D13>.
15. Tahan TT, Gabardo BMA, Rossoni AMO. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1:99-110. doi: [10.1016/j.jpmed.2019.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.11.002).
16. Kendall EA, Kitonsa PJ, Nalutaaya A, Erisa KC, Mukiibi J, Naka-solya O, et al. The Spectrum of Tuberculosis Disease in an Urban Ugandan Community and Its Health Facilities. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):e1035-43. doi: [10.1093/cid/ciaa1824](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1824).
17. Kendall EA, Shrestha S, Dowdy DW. The Epidemiological Importance of Subclinical Tuberculosis. A Critical Reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(2):168-74. doi: [10.1164/rccm.202006-2394PP](https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2394PP).

ARTÍCULO ESPECIAL

LA PRUEBA DE SIGNIFICANCIA DE LA HIPÓTESIS NULA Y LA DICOTOMIZACIÓN DEL VALOR P: *Errare Humanum Est*

Edward Mezones-Holguín^{1,a}, Ali Al-kassab-Córdova^{1,b}, Percy Soto-Becerra^{2,c},
Sonia Hernández-Díaz^{3,d}, Jay S. Kaufman^{4,e}

¹ Centro de Excelencia en Investigaciones Económicas y Sociales en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

² Vicerrectorado de Investigación, Universidad Continental, Huancayo, Perú.

³ Department of Epidemiology, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, EE.UU.

⁴ Department of Epidemiology, Biostatistics, & Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada.

^a Médico Cirujano. Maestro en Epidemiología Clínica; ^b Médico Cirujano. Maestro en Salud Global; ^c Médico Cirujano.

^d Médica, Maestra en Salud Pública. ^e Doctor en Epidemiología (PhD).

RESUMEN

La toma de decisiones en salud es compleja y requiere informarse en la mejor evidencia científica. En este proceso, la información generada a partir del análisis estadístico de los datos es crucial, el cual puede desarrollarse desde las perspectivas frecuentista o bayesiana. En la arena frecuentista, la prueba de significancia de la hipótesis nula (PSHN) y el *valor p* es una de las técnicas de mayor uso en diferentes disciplinas. No obstante, la PSHN desde la academia ha sido sometida a una serie de cuestionamientos desde diversas aristas, lo cual ha conllevado a situarla como una de las causantes de la denominada *crisis de replicabilidad en la ciencia*. En este artículo de revisión, realizamos un breve recuento histórico sobre su desarrollo, resumimos los métodos subyacentes, describimos algunas controversias y limitaciones, abordamos el mal uso y mala interpretación, para finalmente dar algunos alcances y reflexiones en el contexto de la investigación biomédica.

Palabras clave: Análisis Estadístico; Pruebas de Hipótesis; Bioestadística; Epidemiología y Bioestadística; estadística & datos numéricos. (Fuente: DeCS)

Citar como. Mezones-Holguín E, Al-kassab-Córdova A, Soto-Becerra P, Hernández-Díaz S, Kaufman JS. La prueba de significancia de la hipótesis nula y la dicotomización del valor p: *Errare humanum est*. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):422-30.

doi: [10.17843/rpmpesp.2024.414.14285](https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2024.414.14285).

Correspondencia. Edward Mezones-Holguín; emezones@gmail.com

Recibido. 26/08/2024

Aprobado. 06/11/2024

En línea. 26/11/2024

THE NULL HYPOTHESIS SIGNIFICANCE TEST AND THE DICOTOMIZATION OF THE P-VALUE: *Errare Humanum Est*

ABSTRACT

Decision-making in healthcare is complex and needs to be based on the best scientific evidence. In this process, information derived from statistical analysis of data is crucial, which can be developed from either frequentist or Bayesian perspectives. When it comes to the frequentist field, the null hypothesis significance test (NHST) and its p-value is one of the most widely used techniques in different disciplines. However, NHST has been subjected to questioning from different academic points of view, which has led to it being considered as one of the causes of the so-called replicability crisis in science. In this review article, we provide a brief historical account of its development, summarize the underlying methods, describe some controversies and limitations, address misuse and misinterpretation, and finally give some scopes and reflections in the context of biomedical research.

Keywords: Statistical Analysis; Hypothesis-Testing; Biostatistics; Epidemiology and Biostatistics; Statistics & Numerical Data. (Source: MeSH NLM).



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

INTRODUCCIÓN

En el contexto de la toma de decisiones en salud, la utilización de la evidencia científica es cardinal. La investigación científica generalmente sigue dos enfoques principales: el empírico-inductivo centrado en la generalización a partir de observaciones específicas y el hipotético-deductivo basado en la evaluación de la validez de una hipótesis específica⁽¹⁾. En la investigación biomédica, el análisis de datos constituye un desafío tanto para estudios observacionales como para estudios experimentales; donde la validez y la precisión son claves; sin embargo, estas propiedades se ven amenazadas por los errores sistemáticos y aleatorios⁽²⁾. En la práctica, uno de los retos que enfrentamos es el inferir hallazgos en la población de interés en base a una muestra, mediante un procedimiento formal de inferencia estadística con modelos matemáticos que buscan reflejar un fenómeno usualmente complejo⁽³⁾. En el análisis estadístico encontramos dos grandes corrientes: la frecuentista y la bayesiana;⁽⁴⁾ por lo que resulta crítico comprender las diferencias y similitudes entre ambos enfoques a fin de seleccionar por planificar adecuadamente el diseño de estudio, las técnicas de muestreo y el análisis de datos.

Dentro de las diversas técnicas frecuentistas de inferencia estadística, las de mayor uso son la prueba de significancia de la hipótesis nula (PSHN) y los intervalos de confianza (IC)⁽⁵⁻⁷⁾. En ambos casos, buscamos responder preguntas acerca de poblaciones basadas en una muestra, con la posibilidad de calcular medidas de asociación multiplicativas o aditivas (i.e., razón de riesgos o diferencia de riesgos, respectivamente), las cuales en ausencia de errores sistemáticos y bajo ciertos supuestos, podrían ser interpretadas como causales (i.e., de efecto)^(2,8). Específicamente, la PSHN testea hipótesis en una determinada población de interés mediante la estimación del valor p ^(6,9).

Más allá de que la PSHN es el enfoque dominante en varias áreas del conocimiento; desde su formulación ha estado sometida a controversia y críticas^(5,7,10-12). El valor p es la probabilidad de obtener un resultado igual al observado, o uno más extremo, si la hipótesis nula es verdadera; y aunque contiene información útil, no representa la magnitud de la asociación evaluada^(6,7,9,13). Algunos autores han manifestado que la PSHN es una de las técnicas de análisis estadístico con mayor abuso y malas interpretaciones^(7,10,11), situación que han contribuido a la denominada *crisis de la replicabilidad* en investigación científica⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Subsecuentemente, el conocer más acerca de esta métrica en el marco de la investigación biomédica es relevante.

Si bien la PSHN se utiliza en diversos tipos de estudios biomédicos, en este artículo abordamos su uso en estudios primarios (análisis de datos de las unidades primarias de análisis; i.e. estudios observacionales y estudios experimentales) y principalmente para el testeo de asociaciones (puesto que puede utilizarse en otros escenarios, como es el caso de

comparación de distribuciones). Primero, presentamos los métodos y realizamos un breve recuento histórico. Segundo, resumimos algunas controversias y limitaciones. Tercero, anotamos algunos malos usos e interpretaciones erróneas. Finalmente, apuntamos sucintamente algunas reflexiones ante la problemática expuesta.

BASES HISTÓRICAS Y CONCEPTUALES

La PSHN es utilizada para rechazar o no una hipótesis nula en base al rol que puede tener el error aleatorio de muestreo^(2,18). La PSHN evoluciona de la combinación de dos orientaciones filosóficas divergentes desarrolladas simultáneamente por Ronald Fisher, y por Jerzy Neyman y Egon Pearson^(9,13,19).

La dócima de significancia, test de significancia o probabilidad de significancia

Fue publicada en 1925 por Ronald Fisher, esta técnica evaluaba si el resultado es significativo mediante la *probabilidad de significancia* (PS), una medida de la consistencia entre los datos y la hipótesis nula con valores de 0 a 100% donde a menor valor, mayor consistencia. La PS fue propuesta como una herramienta inferencial que buscaba apartarse del subjetivismo de la orientación bayesiana. Fisher consideraba que esta herramienta debería combinarse con otras fuentes de información y de utilizarse un umbral, este debería ser flexible y variar en función del conocimiento acumulado sobre la pregunta de investigación^(13,19,20).

La dócima de hipótesis o prueba de hipótesis

En 1933, Jerzy Neyman y Egon Pearson propusieron la inclusión de hipótesis alternativa (inicialmente formulada en 1928) y un enfoque teórico que implicó definir y considerar a los errores aleatorios tipo 1 y tipo 2. Buscaban estimar un efecto mínimo relevante basado en la cuantificación de la magnitud del error aleatorio y su ajuste a largo plazo con la utilización de regiones críticas a fin de definir el rechazo o no rechazo de una hipótesis, bajo el supuesto que no podía establecerse conclusiones robustas a partir de un solo estudio^(13,19,20).

Tras años de constantes críticas del pensamiento entre ambas escuelas, hacia 1940, otros investigadores -entre ellos Lindquist- crearon un sistema que recogió ambas aproximaciones; al cual le denominaron: *dócimas de hipótesis basadas en el valor p , dócimas de significancia estadística o prueba de significancia de la hipótesis nula*⁽¹³⁾. En esta propuesta excluyeron algunos puntos relacionados a lo formulado por Fisher (en cuanto a la paráfrasis de la incorporación del conocimiento acumulado) y por Neyman y Pearson (que permite interpretar como limitada la conclusión derivada de un único experimento)^(9,13,19,21). Precisamente la conceptualización de la PSHN a partir de dos enfoques con métodos y terminologías diferenciadas han contribuido al desarrollo de controversias en la academia^(9,13,21).

Para entender la PSHN, debemos conocer acerca de los errores aleatorios de muestreo: el error tipo 1 alude al falso positivo de rechazar una hipótesis nula verdadera; mientras que el error tipo 2, corresponde al falso negativo de no rechazar la hipótesis nula cuando es falsa. Bajo la perspectiva frecuentista, podemos controlar este error con la fijación de la probabilidad de ocurrencia de estos errores si se tomaran infinitas muestras posibles del mismo tamaño. A la probabilidad del error tipo 1 (α) prefijada en el diseño le conocemos como significancia y a su complemento ($1-\alpha$), confianza. Mientras que, la probabilidad del error tipo 2 es denotada como β y su complemento ($1-\beta$) como potencia estadística^(2,18). Para la ilustrar estos conceptos, en la Figura 1 presentamos la distribución de probabilidades de los estadísticos muestrales de prueba que obtendríamos aleatoriamente en dos escenarios posibles: si la hipótesis nula es verdadera o si la hipótesis alternativa es verdadera para un tamaño de efecto determinado.

Usualmente ambas probabilidades las establecemos durante el cálculo del tamaño de muestra, donde predefinimos el α y tras la ejecución de la prueba, estimamos el *valor p*; es en función del contraste entre el *valor p* y el α , que rechazamos o no la hipótesis nula y así definimos el rechazo en base a la magnitud de la incompatibilidad entre los datos observados y la hipótesis nula^(6,9,13). En un contexto donde suelen usarse de manera indistinta, resulta crucial que diferenciamos el *valor p* de la PSHN; de manera general, la PSHN corresponde al proceso de testeo y el *valor p*, su principal indicador^(2,9,18).

La PSHN corresponde a la especificación de una hipótesis nula acerca de parámetros poblacionales, donde manifestamos la no existencia de asociación o de diferencias

expresada en escala aditiva o multiplicativa en un modelo estadístico. En adición, consideramos hipótesis alternativas (dóxicas) que presentan asociación o diferencias a una o a dos colas; esta última es la de uso más frecuente y testea la existencia de asociación o diferencias independientemente de su sentido; en cambio, en la dócima a una cola la asociación o diferencia se prueba a favor de uno de los sentidos^(6,13,18).

En el proceso de la PSHN, calculamos el estadístico de prueba observado para un modelo en específico y a partir de la distribución esperada del estadístico si la hipótesis nula fuese verdadera, estimamos un *valor p*, el cual resulta ser la probabilidad de obtener un estadístico de prueba igual o más grande que el observado en nuestra muestra si repitiésemos el muestreo infinitas veces más bajo una hipótesis nula verdadera. Así, el *valor p* nos dice que cuando no hay efecto (efecto nulo), no hay asociación o no hay diferencia, es posible ver estimaciones muestrales de efecto diferentes a cero (i.e., valores como 1, 2, o 10 mm Hg de diferencias de presión arterial) simplemente por azar y nos cuantifica que tan probable es observar estas diferencias o diferencias más extremas si realmente no existiesen esas diferencias en la población. Así, si un *valor p* es *muy pequeño* implica que, aunque posible, es muy poco probable haber obtenido un estadístico de prueba igual o más grande que el observado de una hipótesis nula verdadera. En este escenario, asumir que la hipótesis nula es cierta sería reconocer que es más probable que suceda lo improbable, por tal motivo, lo más razonable y usual es usar la regla del suceso infrecuente, donde consideramos que la hipótesis nula no puede ser cierta y rechazarla, con lo cual optamos por la alternativa^(6,9,18,22). Adicionalmente, el no poder rechazar la hipótesis nula no

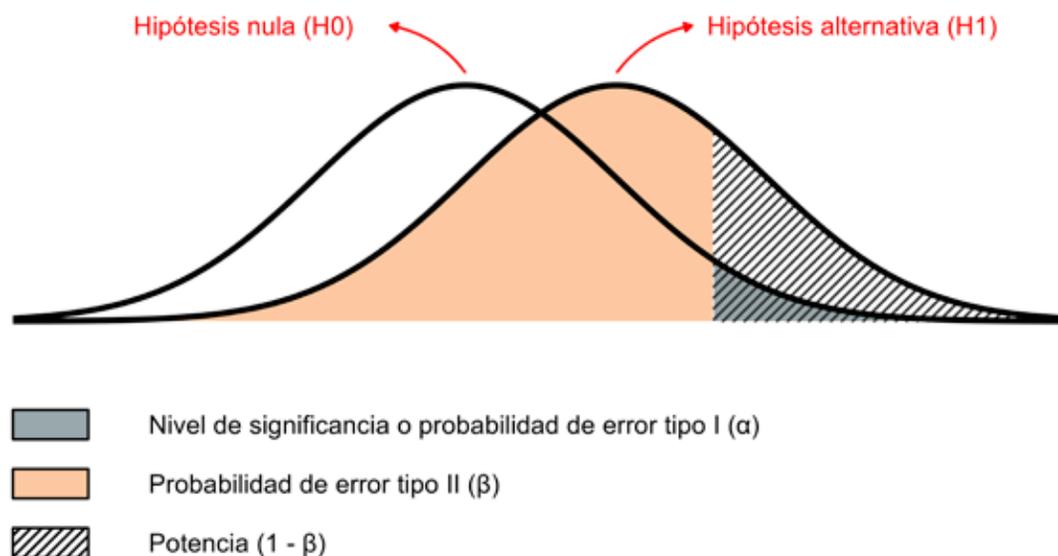


Figura 1. Distribución de probabilidades de los estadísticos muestrales de prueba obtenidos aleatoriamente en escenarios de hipótesis nula o alterna verdadera

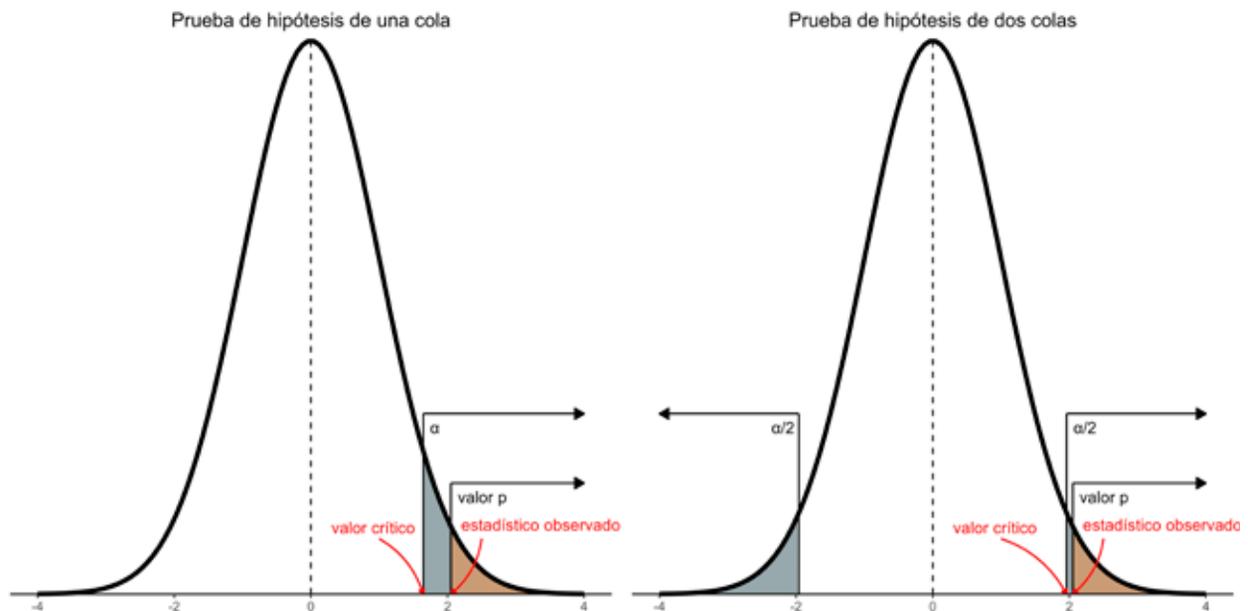


Figura 2. Curva de probabilidad bajo la hipótesis nula de todos los valores posibles del estadístico de prueba con una y dos colas.

es equivalente a confirmarla y es este un punto crítico en la construcción de las conclusiones^(7,13,18).

En la Figura 2, mostramos la curva que denota la probabilidad bajo la hipótesis nula de todos los valores posibles del estadístico de prueba de un estudio en particular tanto a una cola como a dos colas. En el lado derecho observamos el área correspondiente a α y al *valor p*. Si bien son semejantes, la diferencia clave recae en que a α lo preespecificamos, mientras que el *valor p* lo calculamos a partir de los datos observados en el estudio.

Volvemos a enfatizar que, el *valor p* solo toma en cuenta el error aleatorio, por lo que su interpretación nominal debe tomarse exclusivamente en ausencia de otros errores en el estudio, tales como, sesgo de selección, sesgo de medición, confusión, o error en la especificación del modelo^(2,7,22). En ese sentido, el adolecer de falta de asignación aleatoria en los estudios observacionales o la violación de ésta en estudios experimentales trae consigo un problema mayor que la PSHN, al afectar a la validez de los resultados^(2,5,22,23).

CONTROVERSIAS Y LIMITACIONES

En esta sección abordamos algunos aspectos críticos en relación con la PSHN y el *valor p*, si bien los presentamos de manera independiente, en la práctica estas pueden superponerse e interactuar.

Problemas en la concepción

Más allá de lo polémico de su creación a partir de dos corrientes estadísticas contrapuestas, se ha argumentado que la PSHN y el *valor p* tienen *problemas en su concepción mis-*

ma. La PSHN se basa en evaluar la probabilidad de obtener los datos observados bajo la suposición de que una hipótesis nula específica es verdadera [Pr (datos observados | H_0 verdadera)]. Sin embargo, lo que realmente nos interesa es calcular la probabilidad de que la hipótesis nula sea verdadera dada la evidencia recolectada [Pr (H_0 verdadera|datos)]. Es así como, para hacer este salto lógico, ejecutamos un procedimiento reconocido en epistemología como *deducción inversa* o *método de reducción*, cuando el hallazgo observado es improbable para obtener una conclusión acerca de la probabilidad de la hipótesis nula dada la conclusión observada en los datos, para lo cual requerimos asumir varios supuestos⁽²⁴⁻²⁶⁾. Asimismo, se esgrime que, bajo el enfoque frecuentista, resulta difícil atravesar la brecha lógica desde la probabilidad del hallazgo y de hallazgos más extremos, dada cierta hipótesis nula, hacia una decisión sobre si se debe aceptar o rechazar dicha hipótesis^(9,12,14,17,25,26). Consecuentemente, la interpretación de los resultados basados en la PSHN y el *valor p* requiere que conozcamos plenamente los supuestos subyacentes al proceso.

Dependencia del tamaño de muestra y discordancia con el tamaño de efecto

Dado que en la PSHN requerimos una especificación a priori de la probabilidad del error tipo 1, ello tiene una implicación directa sobre el tamaño de muestra calculado y sobre el *valor p* aceptado para la definición de significancia^(6,13,18). En muestras grandes, incluso si el efecto fuera mínimo, el *valor p* podría ser extremadamente pequeño, lo que facilita el rechazo de la hipótesis nula, independientemente del tamaño del error tipo 1 prefijado. Por tanto, el *valor p* podría llegar a ser tan

pequeño como lo permita el tamaño de la muestra, lo cual hace que el análisis sea susceptible a manipulación⁽¹⁰⁻¹²⁾. Por ejemplo, en el caso de análisis con datos masivos (*big-data*), la estimación del *valor p* podría prácticamente definir cualquier asociación como estadísticamente significativa^(9,11,23).

En este sentido, aunque el *valor p* es función del tamaño de la muestra y nos provee la probabilidad de observar el estadístico de prueba estimado, este estadístico no nos brinda información sobre la magnitud del efecto observado. Al tratarse de una métrica compuesta que depende en gran medida del tamaño de la muestra, implica que pequeñas diferencias en el efecto en un número suficientemente grande de observaciones pueden cobrar significancia estadística; por lo contrario, diferencias mayores de efecto en un número reducido de observaciones pueden no alcanzarla^(7,10,23,27,28). Es así, que en los ensayos clínicos se ha estimado que la *significancia estadística* tiende a sobreestimar seriamente el efecto del tratamiento y que algunos resultados *no significativos* corresponden a importantes efectos^(29,30).

No correspondencia con la importancia clínica

La significancia estadística no es equivalente a la importancia científica, humana, económica o clínica^(23,29,30,33,34). Reiteramos que la definición formal del *valor p* es un concepto matemático expresado acerca de una probabilidad condicionada sobre

la nulidad, por lo que es factible que existan diferencias estadísticamente significativas pero clínicamente no relevantes, o lo inverso^(6,7). Se reconoce que las diferencias clínicas son más importante que las estadísticas, es así como, la evaluación del *valor p* es secundario en la gradación de la calidad de la evidencia y no es una medida de evidencia en sí misma^(23,35).

Para ilustrar lo expuesto, en la Figura 3, mostramos un ejemplo con la presión arterial para un escenario clínicamente irrelevante (reducción de 1 mm Hg) y un escenario clínicamente significativo (reducción de 10 mm Hg). Para un mismo valor de tamaño de efecto y α preespecificado, el *valor p* cambia conforme el tamaño de muestra se incrementa (ambos tamaños de efecto son estadísticamente significativos conforme mayor es el tamaño de muestra); sin embargo, las implicaciones clínicas son distintas.

Categorización/dicotomización arbitraria

El *valor p* es una medida numérica continua con valores que están entre 0 y 1; sin embargo, lo más frecuente es interpretarlos de la forma binaria: *estadísticamente significativo* y *no estadísticamente significativo*, basados en un umbral arbitrario que usualmente corresponde a 0,05 de alguna literatura por algunos reportes considera el *valor p* menor a 0,01 como *muy significativo*⁽⁹⁻¹¹⁾. En la literatura biomédica se ha estimado (basados en artículos indexados en Medline) que el

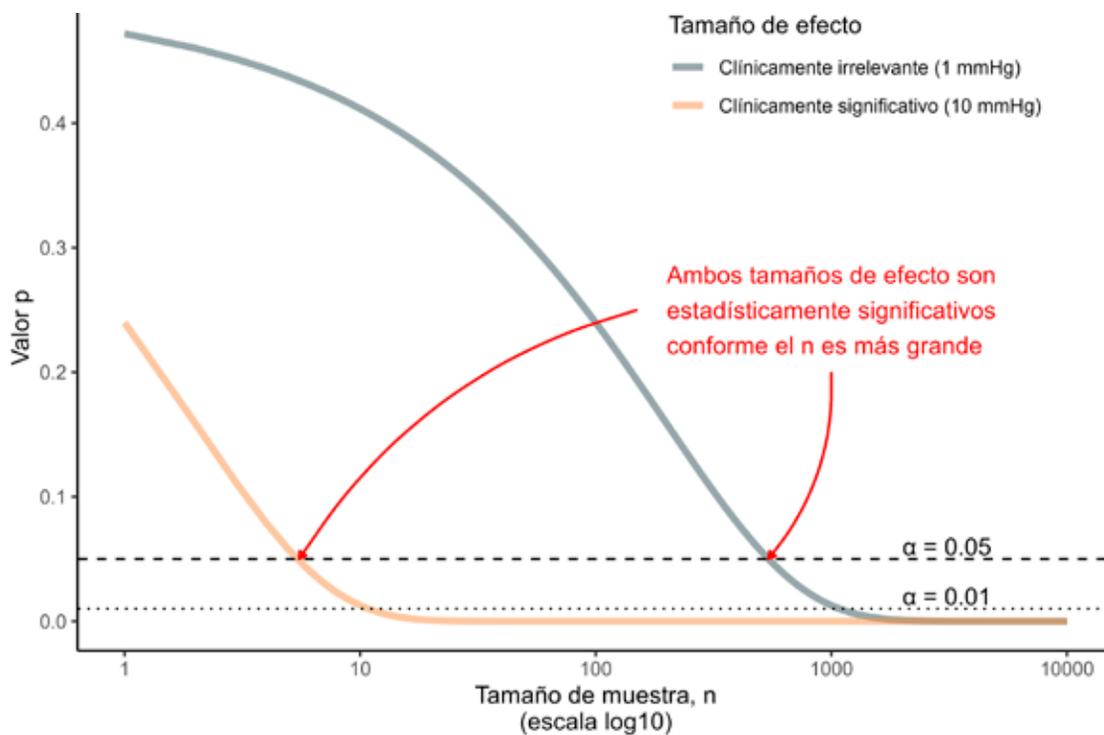


Figura 3. Escenarios clínicamente irrelevantes o estadísticamente significativos a propósito de ejemplo en los cambios en la hipertensión arterial

96% de los resúmenes y artículos a texto completo reportan valores p de 0,05 o menores⁽⁵⁾. Aunque en otras disciplinas se ha clasificado adicionalmente en: altamente significativo, marginalmente significativo y estadísticamente no significativo; con puntos de corte en 0,01 y 0,1⁽⁶⁾. Debemos enfatizar que, la categorización conlleva a pérdida de información relevante sobre el parámetro de interés^(7,11,36). En base a ello, algunos investigadores sostienen que si utilizamos el valor p debería presentarse en su naturaleza continua y siempre debe concluirse bajo un contexto específico^(29,37).

Pobre replicabilidad, la maldición del ganador y vicios derivados de la búsqueda de lo estadísticamente significativo

La confiabilidad de la PSHN y el valor p ha sido puesta en duda, debido a la alta frecuencia de hallazgos científicos positivos estadísticamente significativos, los cuales se contradicen en estudios subsecuentes o en experimentos repetidos^(14-16,38-40). Es precisamente, la combinación de la dependencia del tamaño de muestra y la dicotomización arbitraria las que – entre otros factores - han traído consigo críticas por su pobre replicabilidad y alta proporción de falsos positivos^(28,30,33,39).

Se ha descrito que, bajo el umbral de 0,05 para el valor p , se produce un riesgo de hallazgos falsos positivos de 13% en ensayos clínicos publicados en revistas indizadas a PubMed-Medline⁽⁴¹⁾, asimismo, se han observado discordancias en otras series de ensayos clínicos analizados⁽⁴²⁾. Además, basado en datos del *Open Science Collaboration*, se calculó un coeficiente de correlación de 0,004 (bajo) entre los valores p obtenidos de la cohorte original de estudio y aquellos estimados a partir de las cohortes de replicación⁽²⁸⁾. Nueve de cada diez ensayos clínicos no alcanzan una potencia estadística del 80% (mediana:13%) y la mayoría no podrían abordar el efecto de la intervención⁽³¹⁾. Esto implica que, si se produce evidencia con resultados estadísticamente significativos con una potencia insuficiente, el tamaño del efecto podría ser exagerado, por lo cual no sería replicable en futuros estudios y llevaría a interpretaciones erróneas. Este fenómeno se conoce como la *maldición del ganador* y se acuñó a partir de la idea de una subasta donde se está adivinando el verdadero valor del artículo subastado. El ganador de la subasta es el que paga el mayor precio para competir con otros potenciales compradores que puján por el artículo. Aunque el promedio de todas las pujas es no sesgado, el precio pagado al final por el ganador definitivamente es el que sobreestima en mayor magnitud el verdadero valor del objeto. De esta manera, el investigador con el resultado estadísticamente significativo es como el ganador de la subasta: seguramente será el que más se aleje del valor real, a menudo, sobreestimándolo^(31,32). Así, el valor p maldice al investigador con estimaciones de efecto infladas, pero estadísticamente significativas.

En adición, son varias las malas prácticas de investigación relacionadas a la búsqueda de encontrar y reportar resultados estadísticamente significativos, entre las cuales encontramos a la multiplicidad (*multiple comparison*), los reportes selectivos (*Cherry-picking*), las expediciones de pesca (*fishing*), el uso selectivo de los datos (*Data Dredging*), la piratería (*P-hacking*) y el sesgo de publicación (*publication bias*)⁽⁴³⁾. Cuando conducimos múltiples pruebas estadísticas dentro de un mismo estudio aumenta la probabilidad de observar al menos un resultado estadísticamente significativo por azar sin que haya una asociación o efecto real; dado que un artículo típico contiene docenas de pruebas, un porcentaje de ellas podría ser estadísticamente significativas, las cuales al ser resaltadas conducen a un error de replicación^(33,44-46). Asimismo, la manipulación en la búsqueda de resultados significativos resulta en el análisis selectivo de datos o emplear múltiples pruebas hasta conseguir un desenlace deseado⁽⁴⁷⁾. En conjunto, estas prácticas derivan en un aumento de la probabilidad de error tipo 1 y de conclusiones engañosas⁽²²⁾.

Ante la creciente ola de criticismo, la Asociación Americana de Estadística (ASA del acrónimo en inglés) realizó un pronunciamiento con seis enunciados claves acerca del valor p , los cuales mostramos en su versión traducida al español en la Tabla 1⁽³⁰⁾. Si bien, ha tenido apreciaciones positivas y negativas en la academia^(48,49); a nuestro criterio, la posición de la ASA constituye un esfuerzo válido en el intento de redireccionar la práctica científica y académica.

MAL USO E INTERPRETACIONES ERRÓNEAS

Los cuestionamientos de la PSHN y el valor p se extienden hacia su uso incorrecto y a las interpretaciones erradas, lo cual constituye uno de los más serios problemas que afectan a la calidad de la investigación científica en diversas áreas^(12,15,16,37). La complejidad de su interpretación sumado a la facilidad de calcularlo en los paquetes estadísticos pueden explicar el uso excesivo e inapropiado del valor p ^(22,36,38). Si bien, los clínicos y decisores suelen tener alta confianza en la estimación del valor p ; su interpretación puede ser contraintuitiva, y generalmente, incorrecta^(30,34,35). Incluso se ha reportado problemas de mala interpretación en profesionales con entrenamiento de postgrado en estadística y epidemiología⁽⁵⁰⁾. Si bien son múltiples las formas de mala interpretación y cada una requiere un análisis en particular, en la Tabla 2 presentamos las más comunes adaptado a partir de lo expuesto por *Greenland et al*⁽⁷⁾.

REFLEXIONES Y CONCLUSIONES

La PSHN y el valor p son de amplio uso en la investigación biomédica; sin embargo, tienen cuestionamientos relacio-

Tabla 1. Principios de la Asociación Americana de Estadística acerca del *valor p* (Tomado de: Wasserstein & Lazar)³⁰.

Principios
<ul style="list-style-type: none"> • Los <i>valores p</i> pueden indicar el nivel de incompatibilidad entre los datos observados con respecto a lo preespecificado en un modelo estadístico. • Los <i>valores p</i> no miden la probabilidad de que la hipótesis estudiada sea verdadera o la probabilidad de que la información generada a partir de los datos se produzca sólo por el azar. • Las conclusiones científicas, así como las decisiones comerciales, clínicas o políticas no deben basarse únicamente en el hecho de que el <i>valor p</i> pase un umbral específico. • Un apropiado proceso de inferencia requiere un reporte completo y transparencia. • El <i>valor p</i> o la significancia estadística no es una medida del tamaño del efecto o de la relevancia del resultado. • El <i>valor p</i> por sí mismo no proporciona una buena medida de evidencia con respecto a un modelo o hipótesis.

nados a su concepción, limitaciones y alcances. En la academia, se reconoce que el mal uso e interpretación errónea basados en su categorización arbitraria constituyen un elemento crítico que alimenta *la crisis de replicación de la ciencia* en diferentes disciplinas. En ese sentido, resulta crucial el recordar que el *valor p* se calcula a partir de modelos estadísticos que tienen supuestos que cumplir, los cuales pueden variar entre los estudios y cuya interpretación debe

hacerse previa valoración de las amenazas a la validez y precisión del estudio.

En virtud de lo expuesto, desde diversos frentes se han desplegado esfuerzos para desarrollar alternativas de análisis y de comunicación de resultados; tanto con variaciones en los umbrales, así como, opciones frecuentistas (ie: intervalos de confianza, entre otras) y bayesianas (ie: factor de bayes, entre otras). Si bien en este artículo no brindamos mayores

Tabla 2. Malas interpretaciones más comunes con respecto a la prueba de significancia de la hipótesis nula y el *valor p* (Adaptado de Greenland et al.)⁷

Principios
<ul style="list-style-type: none"> • El <i>valor p</i> es la probabilidad de que la hipótesis nula es verdadera. • El <i>valor p</i> es la probabilidad de que el azar por sí solo produzca la asociación observada. • Un resultado estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) significa que la hipótesis nula es falsa o debería ser rechazada. • Un resultado no estadísticamente significativo ($p > 0,05$) significa que la hipótesis nula es verdadera y no debería ser rechazada. • Un <i>valor p</i> grande es evidencia en favor de la hipótesis nula. • Un <i>valor p</i> mayor que 0,05 significa que se observó un no efecto o que se demostró la ausencia de un efecto. • La significancia estadística indica científicamente que una relación importante ha sido detectada. • La ausencia de significancia estadística indica que el tamaño del efecto es pequeño. • El <i>valor p</i> es la probabilidad de que nuestros datos ocurran si la prueba de hipótesis es verdadera • Si se rechaza la prueba de hipótesis debido a un <i>valor p</i> $\leq 0,05$ la probabilidad de que nuestro hallazgo sea falso positivo es 5%. • Un <i>valor p</i> = 0,05 significa lo mismo que un <i>valor p</i> $\leq 0,05$. • Los <i>valores p</i> son reportados como valores menores o mayores a un valor más cercano. • La significancia estadística es una propiedad del efecto o población bajo estudio. • Siempre debemos usar <i>valores p</i> a dos colas. • Cuando una misma hipótesis es testeada en diferentes estudios, y ninguno o la minoría de las pruebas son estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entonces en promedio la evidencia apoya a la hipótesis nula. • Cuando la misma hipótesis es testeada en dos poblaciones diferentes y los resultados del <i>valor p</i> son opuestos en función al umbral del 0,05, estos resultados son inconsistentes. • Cuando la misma hipótesis es testeada en dos poblaciones diferentes y obtenemos los mismos <i>valores p</i>, entonces los resultados son concordantes. • Si observamos un <i>valor p</i> pequeño, hay una buena probabilidad de que en el siguiente estudio estimemos un <i>valor p</i> pequeño para la misma hipótesis.

detalles ni hacemos juicios de valor frente a las alternativas; remarcamos que en todos los casos debemos interpretar las estimaciones a la luz de las fortalezas y limitaciones inherentes de cada técnica. Consideramos además que, hay aún mucho trabajo por hacer para implementar estas mejoras de manera pragmática y contextualizada. Finalmente, más allá de la complejidad de los análisis y sus interpretaciones, consideramos que la ciencia es mejor cuando enfatizamos la estimación por encima de las pruebas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fardet A, Lebretonchel L, Rock E. Empirico-inductive and/or hypothetico-deductive methods in food science and nutrition research: which one to favor for a better global health?. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(15):2480–93. doi: [10.1080/10408398.2021.1976101](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1976101).
- Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman K. *Modern Epidemiology.* Wolters Kluwer Health. 2020. 1340 p.
- Hubbard R, Haig BD, Parsa RA. The Limited Role of Formal Statistical Inference in Scientific Inference. *Am Stat.* 2019;73(sup1):91–8. doi: [10.1080/00031305.2018.1464947](https://doi.org/10.1080/00031305.2018.1464947).
- Lin H. To Be a Frequentist or Bayesian? Five Positions in a Spectrum. *Harv Data Sci Rev [Internet].* 2024 [citado el 4 de agosto de 2024];6(3). doi: [10.1162/99608f92.9a53b923](https://doi.org/10.1162/99608f92.9a53b923).
- Chavalarias D, Wallach JD, Li AHT, Ioannidis JPA. Evolution of Reporting P Values in the Biomedical Literature, 1990–2015. *JAMA.* 2016;315(11):1141–8. doi: [10.1001/jama.2016.1952](https://doi.org/10.1001/jama.2016.1952).
- Gelman A. P values and statistical practice. *Epidemiol Camb Mass.* 2013;24(1):69–72. doi: [10.1097/EDE.0b013e31827886f7](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31827886f7).
- Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:337. doi: [10.1007/s10654-016-0149-3](https://doi.org/10.1007/s10654-016-0149-3).
- Dahabreh IJ, Bibbins-Domingo K. Causal Inference About the Effects of Interventions From Observational Studies in Medical Journals. *JAMA.* 2024;331(21):1845–53. doi: [10.1001/jama.2024.7741](https://doi.org/10.1001/jama.2024.7741).
- Chén OY, Bodelet JS, Saraiva RG, Phan H, Di J, Nagels G, et al. The roles, challenges, and merits of the p value. *Patterns.* 2023;4(12):100878. doi: [10.1016/j.patter.2023.100878](https://doi.org/10.1016/j.patter.2023.100878).
- Baker M. Statisticians issue warning over misuse of P values. *Nature.* 2016;531(7593):151. doi: [10.1038/nature.2016.19503](https://doi.org/10.1038/nature.2016.19503).
- Demidenko E. The p-Value You Can't Buy. *Am Stat.* 2016;70(1):33–8. doi: [10.1080/00031305.2015.1069760](https://doi.org/10.1080/00031305.2015.1069760).
- Kuffner TA, Walker SG. Why are p-Values Controversial?. *Am Stat.* 2019;73(1):1–3. doi: [10.1080/00031305.2016.1277161](https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1277161).
- Mendoza C. El Valor P en Epidemiología. *Rev Chil Salud Pública.* 2006;10(1):47–51.
- Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature.* 2019;567(7748):305–7. doi: [10.1038/d41586-019-00857-9](https://doi.org/10.1038/d41586-019-00857-9).
- Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005;2(8):e124. doi: [10.1371/journal.pmed.0020124](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124).
- McShane BB, Gal D, Gelman A, Robert C, Tackett JL. Abandon Statistical Significance. *Am Stat.* 2019;73(sup1):235–45. doi: [10.1080/00031305.2018.1527253](https://doi.org/10.1080/00031305.2018.1527253).
- Szucs D, Ioannidis JPA. When Null Hypothesis Significance Testing Is Unsuitable for Research: A Reassessment. *Front Hum Neurosci [Internet].* 2017 [citado el 11 de marzo de 2019];11. doi: [10.3389/fnhum.2017.00390](https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00390).
- Pagano M, Gauvreau K. *Principles of Biostatistics.* Taylor & Francis; 2018. 584 p.
- Perezgonzalez JD. Fisher, Neyman-Pearson or NHST? A tutorial for teaching data testing. *Front Psychol.* 2015;6:223. doi: [10.3389/fpsyg.2015.00223](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00223).
- Lehmann EL. The Fisher, Neyman-Pearson. Theories of Testing Hypotheses: One Theory or Two? *J Am Stat Assoc.* 1993;88(424):1242–9. doi: [10.2307/2291263](https://doi.org/10.2307/2291263).
- Mark DB, Lee KL, Harrell FE. Understanding the Role of P Values and Hypothesis Tests in Clinical Research. *JAMA Cardiol.* 2016;1(9):1048–54. doi: [10.1001/jamacardio.2016.3312](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3312).
- Lytsy P. P in the right place: Revisiting the evidential value of P-values. *J Evid-Based Med.* 2018;11(4):288–91. doi: [10.1111/jebm.12319](https://doi.org/10.1111/jebm.12319).
- Gibson EW. The Role of p-Values in Judging the Strength of Evidence and Realistic Replication Expectations. *Stat Biopharm Res.* 2021;13(1):6–18. doi: [10.1080/19466315.2020.1724560](https://doi.org/10.1080/19466315.2020.1724560).
- Desai J, Watson D, Wang V, Taddeo M, Floridi L. The epistemological foundations of data science: a critical review. *Synthese.* 2022;200(6):469. doi: [10.1007/s11229-022-03933-2](https://doi.org/10.1007/s11229-022-03933-2).
- Duerr PM. Popper: Critical Rationalist, Conventionalist, and Virtue Epistemologist. *HOPOS J Int Soc Hist Philos Sci.* 2023;13(1):54–90. doi: [10.1086/724046](https://doi.org/10.1086/724046).
- Koch E, Otarola A, Romero T, Kirschbaum A, Ortuzar E. Popperian epidemiology and the logic of bi-conditional *modus tollens* arguments for refutational analysis of randomised controlled trials. *Med Hypotheses.* 2006;67(4):980–8. doi: [10.1016/j.mehy.2006.03.033](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.03.033).
- Amrhein V, Greenland S. Remove, rather than redefine, statistical significance. *Nat Hum Behav.* 2018;2(1):4. doi: [10.1038/s41562-017-0224-0](https://doi.org/10.1038/s41562-017-0224-0).
- Trafimow D, Amrhein V, Areshenkoff CN, Barrera-Causil CJ, Beh EJ, Bilgiç YK, et al. Manipulating the Alpha Level Cannot Cure Significance Testing. *Front Psychol [Internet].* 2018;9. doi: [10.3389/fpsyg.2018.00699](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00699).
- Schober P, Bossers SM, Schwarte LA. Statistical Significance Versus Clinical Importance of Observed Effect Sizes: What Do P Values and Confidence Intervals Really Represent?. *Anesth Analg.* 2018;126(3):1068–72. doi: [10.1213/ANE.0000000000002798](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002798).
- Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat.* 2016;70(2):129–33. doi: [10.1080/00031305.2016.1154108](https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108).
- van Zwet E, Gelman A, Greenland S, Imbens G, Schwab S, Goodman SN. A New Look at P Values for Randomized Clinical Trials. *NEJM Evid.* 2023;3(1):EVIDoa2300003. doi: [10.1056/EVIDoa2300003](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300003).
- van Zwet EW, Cator EA. The significance filter, the winner's curse and the need to shrink. *Stat Neerlandica.* 2021;75(4):437–52. doi: [10.1111/stan.12241](https://doi.org/10.1111/stan.12241).
- Liao C, Speirs AL, Goldsmith S, Silber SJ. When “facts” are not facts: what does p value really mean, and how does it deceive us?. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(6):1303–10. doi: [10.1007/s10815-020-01751-4](https://doi.org/10.1007/s10815-020-01751-4).
- Ferrill MJ, Brown DA, Kyle JA. Clinical versus statistical significance: interpreting P values and confidence intervals related to measures of association to guide decision making. *J Pharm Pract.* 2010;23(4):344–51. doi: [10.1177/0897190009358774](https://doi.org/10.1177/0897190009358774).
- Lavine M. P-values don't measure evidence. *Commun Stat - Theory Methods.* 2024;53(2):718–26. doi: [10.1080/03610926.2022.2091783](https://doi.org/10.1080/03610926.2022.2091783).
- Amrhein V, Korner-Nievergelt F, Roth T. The earth is flat ($p > 0.05$): significance thresholds and the crisis of unreplicable research. *PeerJ [Internet].* 2017;5. doi: [10.7717/peerj.3544](https://doi.org/10.7717/peerj.3544).
- Betensky RA. The p-Value Requires Context, Not a Threshold. *Am Stat.* 2019;73(sup1):115–7. doi: [10.1080/00031305.2018.1529624](https://doi.org/10.1080/00031305.2018.1529624).

38. Bird A. Understanding the Replication Crisis as a Base Rate Fallacy. *Br J Philos Sci.* 2021;72(4):965–93. doi: [10.1093/bjps/axy051](https://doi.org/10.1093/bjps/axy051).
39. Colquhoun D. The reproducibility of research and the misinterpretation of p-values. *R Soc Open Sci.* 2017;4(12):171085. doi: [10.1098/rsos.171085](https://doi.org/10.1098/rsos.171085).
40. Ioannidis JPA. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiol Camb Mass.* 2008;19(5):640–8. doi: [10.1097/EDE.0b013e31818131e7](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31818131e7).
41. Schimmack U, Bartoš F. Estimating the false discovery risk of (randomized) clinical trials in medical journals based on published p-values. *PLOS ONE.* 2023;18(8):e0290084. doi: [10.1371/journal.pone.0290084](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290084).
42. Sidebotham D, Dominick F, Deng C, Barlow J, Jones PM. Statistically significant differences *versus* convincing evidence of real treatment effects: an analysis of the false positive risk for single-centre trials in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2024;132(1):116–23. doi: [10.1016/j.bja.2023.10.036](https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.10.036).
43. Andrade C. HARKing, Cherry-Picking, P-Hacking, Fishing Expeditions, and Data Dredging and Mining as Questionable Research Practices. *J Clin Psychiatry.* 2021;82(1):20f13804. doi: [10.4088/JCP.20f13804](https://doi.org/10.4088/JCP.20f13804).
44. Dmitrienko A, D'Agostino RB. Multiplicity Considerations in Clinical Trials. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2115–22. doi: [10.1056/NEJMra1709701](https://doi.org/10.1056/NEJMra1709701).
45. Hoffmann S, Schönbrodt F, Elsas R, Wilson R, Strasser U, Boulesteix A-L. The multiplicity of analysis strategies jeopardizes replicability: lessons learned across disciplines. *R Soc Open Sci.* 2021;8(4):201925. doi: [10.1098/rsos.201925](https://doi.org/10.1098/rsos.201925).
46. Lydersen S. Adjustment of p values for multiple hypotheses: why, when and how. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(10):1254–5. doi: [10.1136/ard-2024-225537](https://doi.org/10.1136/ard-2024-225537).
47. Adda J, Decker C, Ottaviani M. P-hacking in clinical trials and how incentives shape the distribution of results across phases. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(24):13386–92. doi: [10.1073/pnas.1919906117](https://doi.org/10.1073/pnas.1919906117).
48. Matthews R. The p-value Statement, Five Years On. *Significance.* 2021;18(2):16–9. doi: [10.1111/1740-9713.01505](https://doi.org/10.1111/1740-9713.01505).
49. Benjamini Y, De Veaux RD, Efron B, Evans S, Glickman M, Graubard BI, et al. ASA President's Task Force Statement on Statistical Significance and Replicability. *CHANCE.* 2021;34(4):10–1. doi: [10.1080/09332480.2021.2003631](https://doi.org/10.1080/09332480.2021.2003631).
50. Lecoutre M-P, Poitevineau J, Lecoutre B. Even statisticians are not immune to misinterpretations of Null Hypothesis Significance Tests. *Int J Psychol.* 2003;38(1):37–45. doi: [10.1080/00207590244000250](https://doi.org/10.1080/00207590244000250).

REPORTE DE CASO

TIROIDITIS SUBAGUDA POST DENGUE EN UNA MUJER PERUANA: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

María de Lourdes Trujillo-Aguirre^{1,a}, Rosa Laurie Marcilla-Truyenque^{1,a}, Juan Eduardo Quiroz-Aldave^{2,b}, Adriana Morales-Moreno^{3,c}, María del Carmen Durand-Vásquez^{2,d}, Marcio José Concepción-Zavaleta^{4,a}, José Paz-Ibarra^{1,5,e}

¹ División de Endocrinología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

² Servicio de Medicina, Hospital de Apoyo Chepén, Chepén, Perú.

³ Servicio de Infectología, SANNA, Clínica El Golf, Lima, Perú.

⁴ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

⁵ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

^a Médico especialista en endocrinología; ^b Médico cirujano; ^c Médico especialista en Infectología; ^d Médico especialista en medicina familiar y comunitaria; ^e Médico especialista en endocrinología, maestro en docencia e investigación en salud.

RESUMEN

El síndrome de dengue expandido son afectaciones poco habituales, como la tiroiditis subaguda (TSA). Presentamos el caso de una mujer de 38 años quien tuvo dengue sin signos de alarma un mes atrás, presentó dolor y aumento de volumen cervical, palpitaciones, tremor y disfagia. La evaluación hormonal, ecografía y gammagrafía tiroidea fueron consistentes con TSA. Recibió corticoterapia durante dos meses, remitiendo el cuadro a los cuatro meses. La TSA se caracteriza por dolor cervical, fiebre y síntomas de tirotoxicosis. Está asociada con infecciones virales. Comprende una fase de tirotoxicosis seguida de hipotiroidismo. Su diagnóstico involucra exámenes hormonales, bioquímicos, ecografía tiroidea con Doppler y gammagrafía. Se maneja con antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, según la severidad. La TSA, una manifestación infrecuente del dengue, requiere un alto grado de sospecha y manejo adecuado. Se realizó una revisión de casos publicados de TSA por dengue, en las bases de datos de Scopus, PubMed y Web of Science, encontrando seis casos reportados, en su mayoría en varones.

Palabras claves: Tiroiditis Subaguda; Tirotoxicosis; Cintigrafía; Dengue; Informes de Casos (fuente: DeCS BIREME).

Citar como. Trujillo-Aguirre MdL, Marcilla-Truyenque RL, Quiroz-Aldave JE, Morales-Moreno A, Durand-Vásquez MdC, Concepción-Zavaleta MJ, Paz-Ibarra J. Tiroiditis subaguda post dengue en una mujer peruana: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):431-7. doi: 10.17843/rpmesp.2024.414.14228.

Correspondencia. Marcio José Concepción-Zavaleta; mconcepcion@cientifica.edu.pe

Recibido. 28/07/2024

Aprobado. 18/09/2024

En línea. 15/10/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

POST-DENGUE SUBACUTE THYROIDITIS IN A PERUVIAN WOMAN: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Expanded dengue syndrome are unusual conditions, such as subacute thyroiditis (SAT). We present the case of a 38-year-old woman who had dengue without alarm signs for a month, along with cervical pain and increased cervical volume, palpitations, tremor and dysphagia. Hormonal evaluation, ultrasound and thyroid scintigraphy were consistent with SAT. She received corticoids for two months, with remission after four months. SAT is characterized by neck pain, fever and symptoms of thyrotoxicosis. It is associated with viral infections and it comprises a phase of thyrotoxicosis followed by hypothyroidism. Diagnosis involves hormonal and biochemical tests, thyroid ultrasound with Doppler and scintigraphy. This condition is managed with non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids, according to severity. SAT, an infrequent manifestation of dengue, requires a high degree of suspicion and appropriate management. A review of published cases of SAT due to dengue was carried out in the Scopus, PubMed and Web of Science databases, finding six reported cases, mostly in men.

Keywords: Subacute Thyroiditis; Thyrotoxicosis; Scintigraphy; Dengue; Case Reports. (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral sistémica causada por el virus homónimo y transmitida por mosquitos del género *Aedes*. Actualmente, constituye la principal enfermedad transmitida por artrópodos a nivel mundial ⁽¹⁾. En las últimas cuatro décadas, se ha observado un notable incremento de casos, especialmente en América y Asia ^(2,3). En el 2024 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha notificado 7,6 millones de casos hasta el mes de abril ⁽⁴⁾.

La presentación clínica del dengue varía desde cuadros asintomáticos, dengue sin signos de alarma y con signos de alarma hasta dengue grave ⁽⁵⁾. En el 2011, la OMS incluyó el síndrome de dengue expandido, que abarca un amplio espectro de presentaciones poco comunes del dengue, incluyendo afectaciones gastrointestinal, hepática, neurológica, pulmonar y renal ^(6,7). La afectación tiroidea, en forma de tiroiditis subaguda (TSA), es una manifestación extremadamente rara dentro de este síndrome.

Presentamos el caso de una paciente mujer peruana diagnosticada con dengue sin signos de alarma, quien desarrolló TSA y fue tratada con prednisona, logrando la recuperación de la función tiroidea cuatro meses después.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 38 años, procedente de Sullana, Piura en la costa norte del Perú, previamente sana, quien fue diagnosticada con dengue sin signos de alarma en un centro de salud local, con prueba de ELISA IgM positiva, recibiendo tratamiento sintomático ambulatorio.

Cuatro semanas después, presentó dolor intenso en la región cervical anterior irradiado a mandíbula y región auricular, acompañado de aumento de volumen en dicha zona, malestar general, odinofagia, disfagia, palpitaciones y temblor de extremidades. Fue evaluada en un hospital de su localidad, donde se le realizó una ecografía cervical que mostró una glándula tiroidea con ecogenicidad heterogénea, con la presencia en el lóbulo tiroideo izquierdo de un nódulo sólido, hipocogénico, de márgenes irregulares, el cual medía 27x15 mm, no presentaba calcificaciones, siendo catalogado como ACR-TIRADS 4 (clasificación del Colegio Americano de Radiología). Además, se observaron múltiples adenopatías en los grupos cervicales II, III y VI izquierdos y supraesternales bilaterales, aumentadas de tamaño, redondeadas, con contornos bien definidos, estructura homogénea, hilio ganglionar hiperecogénico y flujo vascular aumentado, de predominio hiliar y central (Figura 1). Durante

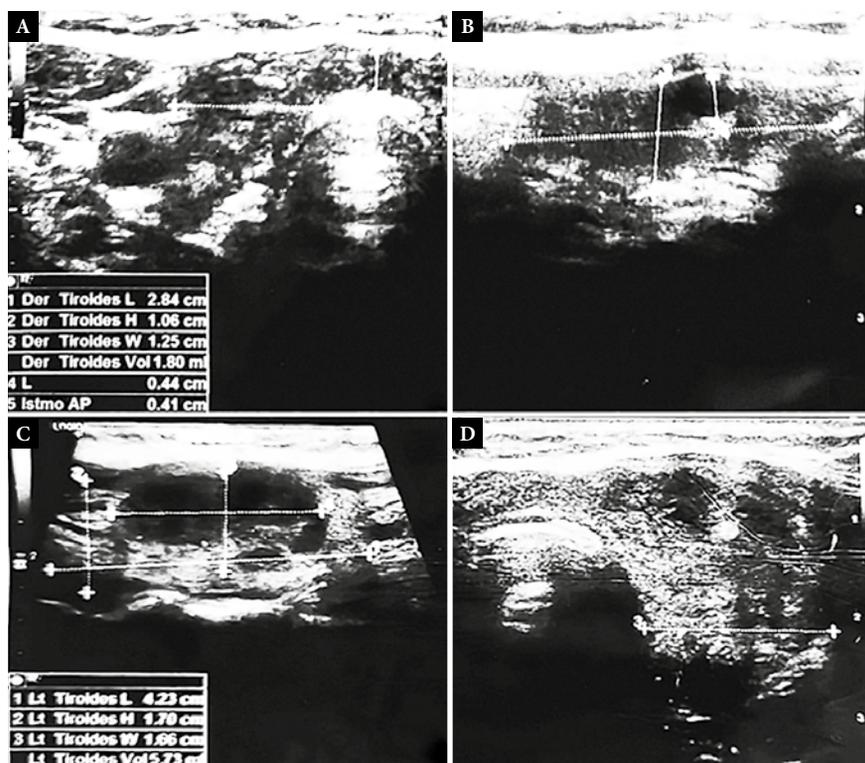


Figura 1. Ecografía de tiroides. (A) Lóbulo tiroideo derecho, en los cortes longitudinal y (B) transversal se muestra un parénquima heterogéneo con zonas hipocogénicas con bordes mal definidos. (C) Lóbulo tiroideo izquierdo, en el corte longitudinal, se observa un nódulo heterogéneo predominantemente hipocogénico de 2,78 cm (diámetro longitudinal) x 1,5 cm (diámetro transversal). (D) Corte transversal, se observa aumento de volumen y parénquima heterogéneo con algunas áreas hipocogénicas mal definidas.

la ecografía, la paciente experimentó dolor cervical intenso, al contacto con el transductor. Debido al hallazgo de un nódulo con sospecha de malignidad, la paciente fue referida a Lima para completar con los estudios de imágenes y laboratorio.

Al ingreso a nuestro hospital, la paciente presentaba palpitations y tremor en reposo, compatible con signos de tirotoxicosis. Se encontró hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 0,043 uUI/mL, elevación de tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L), anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO) y anticuerpos antitiroglobulina (ATG) negativos, y niveles elevados de tiroglobulina (Tabla 1).

La gammagrafía tiroidea con Tecnecio-99m mostró ausencia de captación de radionúclido, compatible con tiroiditis (Figura 2). Debido a las características ecográficas del nódulo del lóbulo tiroideo izquierdo, se realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por ecografía, siendo su resultado, Bethesda II.

La paciente recibió corticoterapia por dos meses, a base de prednisona, cuya dosis inicial fue 50 mg/día, siendo disminuida de manera progresiva hasta suspenderla. La paciente reportó disminución significativa del dolor una semana después de iniciar la corticoterapia. Al mes, presentaba una frecuencia cardiaca de 70 latidos por minuto y se palpaba la tiroides (bocio grado Ib) con superficie irregular, no dolorosa a la palpación y sin tremor.

A los dos meses, la paciente estaba asintomática, sin corticoides y los resultados de la analítica mostraron TSH 8,81 uUI/mL y T4 libre 0,95 ng/dL. Después de 2 meses más, la paciente permanecía asintomática y se encontró TSH 2,4 UI/mL, T4 libre 1,37 ng/dL, y niveles normales de tiroglobulina (Tabla 1).

Para la elaboración de este artículo, se ha protegido la identidad de la paciente. Contamos con su consentimiento informado y con el permiso del jefe del servicio de endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins para la publicación.

DISCUSIÓN

En el 2024, ocurrió un importante brote de dengue en el Perú, que hasta julio había afectado a más de 250,000 personas. Este

evento ha resultado en la identificación de numerosos casos con manifestaciones atípicas, como el presente caso⁽⁸⁾. El caso corresponde a una TSA por dengue, la cual forma parte del síndrome de dengue expandido, una de las manifestaciones inusuales de la infección por dengue severa o estar asociadas con condiciones subyacentes del huésped o coinfecciones⁽⁹⁾.

La TSA, también conocida como tiroiditis de Quervain, de células gigantes, o granulomatosa, es la causa más frecuente de dolor tiroideo^(10,11). Se desarrolla debido a un daño inflamatorio en los folículos tiroideos, que conduce a su destrucción y a la liberación desregulada de hormonas tiroideas⁽¹²⁾. Se caracteriza por dolor cervical anterior, usualmente acompañado o precedido por fiebre, así como síntomas sistémicos como fatiga, mialgias y artralgias⁽¹²⁻¹⁴⁾. El dolor asociado a la TSA puede irradiarse hacia áreas como las zonas parieto-occipitales, orejas, mandíbula, garganta y mediastino superior. La glándula tiroidea suele ser palpable, alargada y dolorosa, y en la mayoría de los casos se presentan síntomas leves de tirotoxicosis^(10,13,15).

La TSA tiene una incidencia de dos a cinco casos por cada 100,000 personas por año⁽¹²⁾ y afecta principalmente a mujeres de entre 25 y 50 años⁽¹⁴⁾. Se ha observado asociación con diversas infecciones virales, incluyendo virus de la parotiditis, influenza, rubeola, sarampión, hepatitis E, echovirus, coxsackie, adenovirus, parvovirus B19, ortomixovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr y SARS-CoV-2, especialmente en individuos genéticamente susceptibles (genotipos HLA-B35 y HLA-B67) en las dos a seis semanas previas al inicio de los síntomas de la TSA⁽¹²⁾. Aunque su asociación con el virus del dengue no está bien establecida⁽¹⁶⁾, en nuestro caso se presentó TSA después de cuatro semanas de la infección por dengue.

La TSA es una condición transitoria y autolimitada que comienza con una fase de tirotoxicosis que dura de tres a seis semanas, en la cual la TSH se encuentra por debajo de 0,01 mU/L, y los niveles de T4L y T3L están elevados o normales^(12,14). Esta etapa es seguida por una fase de hipotiroidismo que puede prolongarse hasta seis meses⁽¹⁴⁾. Esto último se debe al agotamiento de las reservas y a la falta de síntesis de hormona tiroidea⁽¹⁵⁾. En la TSA típicamente se observa la ausencia

Tabla 1. Evolución de los resultados de las pruebas de función tiroidea hasta los 4 meses de seguimiento.

Examen	Ingreso	2 meses	4 meses
TSH (VN: 0,4-4 uUI/mL)	0,043	8,81	2,42
T4L (VN: 0,8-1,9)	4,3	0,95	1,37
T3L (VN: 2,2-5,1)	7,7	--	--
ATPO (U/L)	<10	--	--
ATG (U/L)	<20	--	--
Tiroglobulina (VN: 3-40ng/mL)	118,6	--	24,1

ATG: anticuerpos antitiroglobulina; ATPO: anticuerpos antitiroperoxidasa; T3L: triiodotironina libre; T4L: tiroxina libre; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VN: valores normales

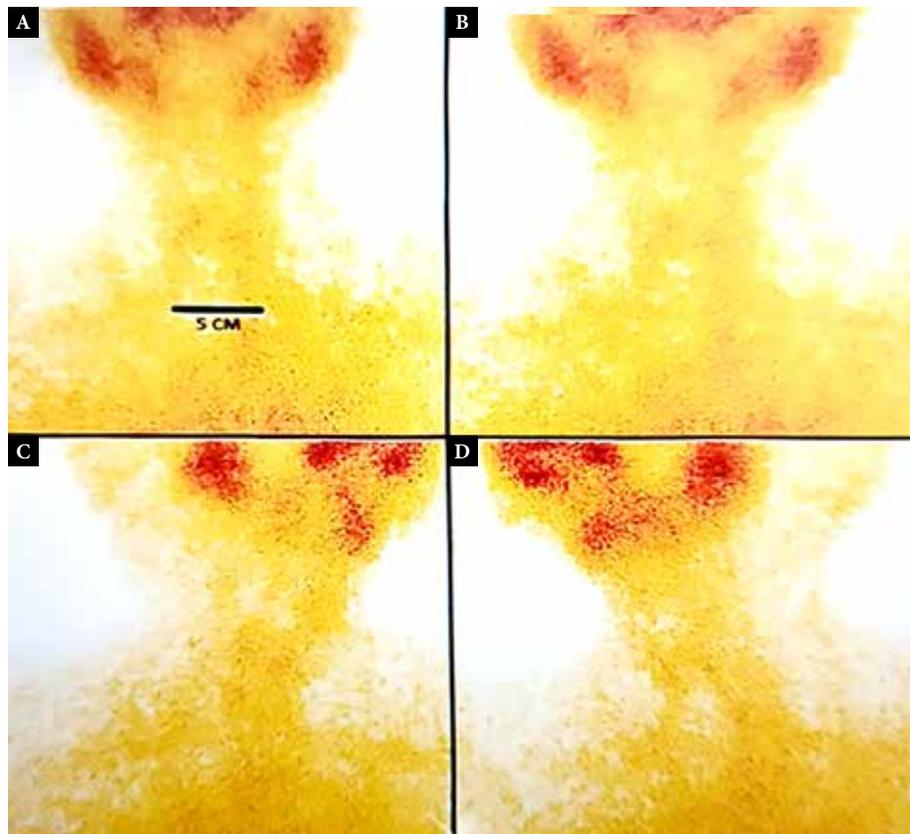


Figura 2. Gammagrafía de tiroides con Tecnecio 99 m. (A) y (B) Incidencias anteroposterior. (C) Incidencia oblicua anterior derecha. (D) Incidencia oblicua anterior izquierda. Se muestra captación fisiológica a nivel de las glándulas salivales y ausencia de captación a nivel del lecho tiroideo.

de anticuerpos antitiroideos. Sin embargo, se ha reportado la presencia de ATPO en 15%, ATG en 30-50%, e incluso anticuerpos contra el receptor de tirotropina (TRAb) en 6%. Esto podría deberse a la liberación de antígenos tiroideos debido al daño glandular, o reflejar una mayor prevalencia de la autoinmunidad tiroidea ⁽¹⁵⁾.

Los hallazgos de nuestro caso se enmarcan en lo descrito en cuanto a las hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos. Un hallazgo característico en laboratorio es una VSG muy elevada ⁽¹⁴⁾, además de elevación de la proteína C reactiva, anemia leve, leucocitosis y niveles elevados de tiroglobulina ^(10,14,15). En nuestro caso no se pudo solicitar los exámenes de PCR y VSG, información que hubiera contribuido al diagnóstico.

La BAAF de tiroides toma importancia para diferenciar la TSA del cáncer de tiroides o metástasis, ya que comparten características ecográficas, como el caso reportado ⁽¹⁷⁾. Las características citológicas son inespecíficas y varían según el estadio de la enfermedad. Es común observar gránulos citoplasmáticos intra-vacuolares en células foliculares, granulomas epitelioides y células gigantes multinucleadas en un fondo inflamatorio. Conforme disminuye la inflamación, se observa fibrosis en diferentes grados con granulomas epitelioides ⁽¹⁴⁾.

La ecografía tiroidea revela áreas hipocóicas e irregulares ⁽¹⁵⁾, mientras que la evaluación de la vascularidad mediante Doppler a color muestra flujo normal o disminuido ⁽¹²⁾. Aunque en nuestro caso no se realizó evaluación de la vascularidad, algunos reportes de TSA asociado a dengue mostraron vascularidad aumentada ^(16,18), lo que podría ser un hallazgo diferencial en el contexto de la infección por dengue. La gammagrafía con Yodo-131 o Tecnecio-99m generalmente muestra una captación baja o nula, tal como se evidenció en nuestra paciente ⁽¹²⁾.

La similitud de sus síntomas con la faringitis puede llevar a un diagnóstico erróneo, resultando en el uso inapropiado de antibióticos en hasta el 50% de los casos ^(15,16). Además, diferenciar la TSA de la enfermedad de Graves es un reto diagnóstico. No obstante, existen herramientas útiles como el cociente de plaquetas a linfocitos y el cociente de monocitos a eosinófilos, los cuales tienden a ser más elevados en casos de TSA. Se observa un cociente T4 libre/T3 libre mayor a 3,33, así como una relación T4 total/T3 total mayor a 0,041 y un flujo sanguíneo reducido en la arteria tiroidea ^(15,19). Un diagnóstico erróneo de TSA puede retrasar el reconocimiento de malignidades tiroideas, como las metástasis, o de tiroiditis supurativa, que empeora con la administración de glu-

cocorticoides, y llevar a un tratamiento inadecuado^(14,17). No se cuenta con criterios diagnósticos estrictos para TSA, por décadas el diagnóstico se ha basado en un bocio doloroso y aumento en VSG. Sin embargo, Stasiak y colaboradores propusieron criterios diagnósticos que se detallan en la Tabla 2, enfocados en descartar malignidad o confirmar TSA en casos con cuadro clínico poco concluyente como la ausencia de dolor. Describen que para un diagnóstico preciso, se requiere cumplir con los tres criterios principales y al menos uno de los criterios adicionales⁽¹⁷⁾.

Los beta bloqueadores son útiles para el manejo sintomático, mientras que los antitiroideos no están indicados^(12,14). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen el tratamiento de primera línea para casos leves a moderados, con los cuales los pacientes suelen mejorar en aproximadamente 5 semanas^(10,12,14). Se considera el uso de glucocorticoides si los síntomas son graves o si el paciente no responde adecuadamente a los AINE^(10,12) debido a que proporcionan alivio sintomático en menos de 24 horas⁽¹⁰⁾. Típicamente, se recomienda prednisona o prednisolona en dosis de 30-40 mg diarios durante 1-2 semanas, seguidos de una reducción gradual basada a lo largo de un período de seis semanas^(10,12). Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes pueden requerir tratamiento por más de ocho semanas debido a la reaparición de los síntomas⁽¹⁰⁾. En la fase hipotiroidea posterior, puede ser necesario iniciar la reposición con levotiroxina⁽¹⁴⁾. Hasta la fecha no existe un protocolo de tratamiento definitivo para la TSA⁽¹⁰⁾. Uno de los desafíos en el tratamiento es encontrar un equilibrio entre el riesgo de recurrencia al reducir los corticoides y las complicaciones asociadas con la terapia prolongada⁽¹⁵⁾. Aproximadamente el 85-90% de los pacientes recuperan la función tiroidea normal en un período de uno a cuatro meses^(12,14). La evolución natural de la TSA no depende de la clínica ni del tratamiento utilizado⁽¹⁰⁾.

Se realizó una revisión de los casos publicados hasta la actualidad sobre TSA por dengue, en las bases de datos de

Scopus, PubMed y Web of Science, usando como palabras clave: “subacute thyroiditis”, “dengue” y “dengue fever”. Se encontraron seis casos reportados en la literatura^(7,13,16,18,20,21), de los cuales cinco corresponden a varones, con una edad promedio de 35 años (Tabla 3). Esta mayor frecuencia del sexo masculino es diferente a lo descrito en general para la TSA. Desde el inicio de los síntomas del dengue, pasaron en promedio 7,5 días hasta las manifestaciones de la TSA, aunque en nuestro caso el periodo fue 4 veces mayor. En la gran mayoría de los pacientes se observó tumefacción cervical dolorosa, dificultad para la deglución, fiebre, taquicardia y temblores. Solo en dos casos se reportó exoftalmos. La ecografía reveló hallazgos heterogéneos que incluyeron agrandamiento difuso, bocio multinodular y lesión quística sólida compleja, mientras que el Doppler mostró un aumento en la vascularidad. En tres casos se llevó a cabo gammagrafía con Tecnecio-99m que mostró una captación disminuida o ausente, y en un caso se utilizó Iodo-131, con el mismo resultado. Los tratamientos empleados incluyeron corticoides, propranolol, AINE y en un caso, propiltiouracilo debido a la tormenta tiroidea concomitante. Solo se realizó seguimiento en un caso, donde se observó una recuperación de la función tiroidea a las seis semanas.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyeron la falta de evaluación de la vascularidad tiroidea mediante Doppler y la ausencia de medición de la VSG. No obstante, los análisis hormonales y la gammagrafía confirmaron el diagnóstico.

En conclusión, nuestro reporte subraya la importancia de identificar las manifestaciones atípicas del dengue, como la TSA, la cual es poco frecuente y su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha, teniendo en cuenta la clínica, el laboratorio y el antecedente epidemiológico, dado que la gammagrafía tiroidea no siempre está disponible en todos los medios. En los últimos años para el diagnóstico toma importancia también la ecografía y la BAAF de tiroides cuando hay duda en el diagnóstico.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de tiroiditis subaguda⁽¹⁷⁾.

Criterios principales
Elevación de la velocidad de sedimentación globular (o al menos PCR).
Área o áreas hipocóicas con márgenes borrosos y disminución de vascularización en la ecografía tiroidea.
Resultado de BAAF típico para tiroiditis subaguda o al menos exclusión de malignidad
Criterios adicionales
Tumefacción dura en la tiroides.
Dolor y sensibilidad en la tiroides.
Elevación de T4L sérico y supresión de TSH.
Reducción de la captación de yodo radioactivo.

BAAF: biopsia por aspiración con aguja fina; PCR: proteína C reactiva; T4L: tiroxina libre; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 3. Casos reportados de tiroiditis subaguda asociados a dengue.

Autor, país, año	Sexo	Edad (años)	Tiempo (días)*	Síntomas	VSG (mm/h)	TSH (UI/mL)	Ecografía	Gammagrafía	Tratamiento
Mangaraj, India, 2021	F	38	10	Tumefacción cervical dolorosa, fiebre, taquicardia, tremor	86	0,06	Alargamiento difuso, parénquima heterogéneo. Vascularidad: leve incremento	No captación de 99mTc	Propranolol, prednisolona
Bhushan, India, 2018	M	23	5	Tumefacción cervical dolorosa, taquicardia, exoftalmos	101	0,17	Lesión quística, sólica, compleja en lóbulo derecho. Vascularidad: incrementada	Poca captación de 99mTc	Propranolol, esteroides, AINE, antibióticos
Dwipayana, Indonesia, 2017	M	33	--	Tumefacción cervical, fiebre, taquicardia, exoftalmos, tremor	--	0,05	Bocio multinodular bilateral	--	Propranolol, pulso EV de metilprednisolona, ceftriaxona, propiltiouracilo
Mo Z, China, 2016	M	65	6	No específica	--	0,09	--	--	Pulso EV de metilprednisolona
Sheraz, Pakistán, 2016	M	32	--	Tumefacción cervical dolorosa, dificultad para deglución, fiebre, taquicardia, tremor	43	0,05	--	Poca captación de I131	Propranolol, esteroides, ibuprofeno
Assir, Pakistán, 2012	M	20	9	Tumefacción cervical dolorosa, fiebre, taquicardia, tremor	62	0,01	Vascularidad: Disminuida	No captación de 99mTc	Propranolol, prednisolona

* Tiempo se refiere al intervalo transcurrido entre el inicio de los síntomas del dengue y el inicio de los síntomas de la TSA. 99mTc: gammagrafía con Tecnecio-99m; AINE: antiinflamatorios no esteroides; EV: endovenoso; F: femenino; I131: gammagrafía con Yodo-131; M: masculino; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VSG: velocidad de sedimentación globular.

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

Roles según CRediT. TAMdL, MTRL, QAJE, MMA, DVMdC: investigación, recursos, redacción y borrador original. CZMJ: investigación, redacción, revisión y edición, supervisión, administración del

proyecto. PIJ: conceptualización, metodología, investigación, redacción – revisión y edición, supervisión, administración del proyecto.

Financiamiento. Autofinanciado.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schaefer TJ, Panda PK, Wolford RW. Dengue Fever. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580549/>.
- Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. *Lancet*. 2024 Feb;403(10427):667–82. doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)02576-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02576-X).
- Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 18;2(1):1–25. doi: [10.1038/nrdp.2016.55](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.55).
- World Health Organization. Dengue - Global situation [Internet]. [cited 2024 Jul 18]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518>.
- World Health Organization. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2024 May 29]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143157/>.
- World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Comprehensive Guideline for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Revised and expanded edition [Internet]. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2011 [cited 2024 May 29]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/204894>.
- Mo Z, Dong Y, Chen X, Yao H, Zhang B. Acute transverse myelitis and subacute thyroiditis associated with dengue viral infection: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2016 Oct;12(4):2331–5. doi: [10.3892/etm.2016.3604](https://doi.org/10.3892/etm.2016.3604).
- Dirección Sub Regional de Salud Luciano Castillo Colonna - Sullana. Sala situacional Dengue Diaria del 16 de Julio del 2024 - OFICINA DE

- EPIDEMIOLOGÍA [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 19]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/regionpiura-dsrslcc/informes-publicaciones/5786334-sala-situacional-dengue-diaria-del-16-de-julio-del-2024-oficina-de-epidemiologia>
9. Mallhi TH, Khan YH, Adnan AS, Tanveer N, Aftab RA. Expanded Dengue Syndrome. 1st ed. Springer; 2021. p. 1–22.
 10. 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 Aug 6;15:6425–39. doi: [10.2147/IJGM.S366784](https://doi.org/10.2147/IJGM.S366784).
 11. Rafiei N, Masoudi M, Jadidi H, Ghaedi A, Jahani N, Ebrahimi S, *et al.* The association of subacute thyroiditis with viral diseases: a comprehensive review of literature. *Przegl Epidemiol.* 2023;77(2):136–45. doi: [10.32394/pe.77.13](https://doi.org/10.32394/pe.77.13).
 12. Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, Peeters RP. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2024 Feb 24;403(10428):768–80. doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)02016-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02016-0).
 13. Assir MZK, Jawa A, Ahmed HI. Expanded dengue syndrome: subacute thyroiditis and intracerebral hemorrhage. *BMC Infect Dis.* 2012 Oct 3;12(1):240. doi: [10.1186/1471-2334-12-240](https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-240).
 14. Lanzo N, Patera B, Fazzino GFM, Gallo D, Lai A, Piantanida E, *et al.* The old and the new in subacute thyroiditis: an integrative review. *Endocrines.* 2022 Sep;3(3):391–410. doi: [10.3390/endocrines3030031](https://doi.org/10.3390/endocrines3030031).
 15. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Dec 1;22(4):1027–39. doi: [10.1007/s11154-021-09648-y](https://doi.org/10.1007/s11154-021-09648-y).
 16. Bhushan D. Subacute thyroiditis: a rare complication of dengue. *J Assoc Physicians India.* 2018 Jun;66(6):112.
 17. Stasiak M, Michalak R, Lewinski A. Thyroid primary and metastatic malignant tumours of poor prognosis may mimic subacute thyroiditis – time to change the diagnostic criteria: case reports and a review of the literature. *BMC Endocr Disord.* 2019 Aug 6;19(1):86. doi: [10.1186/s12902-019-0415-y](https://doi.org/10.1186/s12902-019-0415-y).
 18. Mangaraj S. Subacute thyroiditis complicating dengue fever – case report and brief review of literature. *Trop Doct.* 2021 Apr;51(2):254–6. doi: [10.1177/0049475520977821](https://doi.org/10.1177/0049475520977821).
 19. Narkar RR, Mishra I, Baliarsinha AK, Choudhury AK. Rapid differential diagnosis of thyrotoxicosis using T3/T4 ratio, FT3/FT4 ratio and color Doppler of thyroid gland. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021;25(3):193–7. doi: [10.4103/ijem.ijem_137_21](https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_137_21).
 20. Dwipayana IMP, Nugraha IBA, Semadi S, Wirawan IMS. Thyroid crisis in a toxic multinodular goiter patient triggered by a Den-3 subtype dengue infection. *Biomed Pharmacol J.* 2017 Sep 25;10(3):1293–300. doi: [10.13005/bpj/1232](https://doi.org/10.13005/bpj/1232).
 21. Sheraz F, Tahir H, Saqi J, Daruwalla V. Dengue fever presenting atypically with viral conjunctivitis and subacute thyroiditis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016 Jun;26(6 Suppl):S33–4.

REPORTE DE CASO

SÍNDROME DE FUGA CAPILAR POR MORDEDURA DE SERPIENTE EN LA AMAZONÍA. REPORTE DE UN CASO

Edgar A. Ramírez-García^{1,2,a}, Arley Perez-Mori^{1,3,b}, Mónica Mori-Coral^{1,b},
 Maria Jose V. Canchanya-Olimar^{1,b}, Juan C. Celis-Salinas^{2,a},
 Martín Casasapia-Morales^{1,2,a}

¹ Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, Loreto, Perú.

² Hospital Regional de Loreto, Loreto, Perú.

³ Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Amazonia Peruana, Loreto, Perú.

^a Médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales; ^b Estudiante de medicina

RESUMEN

El síndrome de fuga capilar es una complicación única de etiología variable que se caracteriza por la extravasación de líquidos en el espacio intersticial por la pérdida de proteínas a causa del envenenamiento por mordeduras de serpientes. Se describe el caso clínico de un niño de 12 años, natural del distrito de Napo en la ciudad de Iquitos en la Amazonía peruana, quien presentó edema y aumento del volumen del rostro por la mordedura de una serpiente del género *Bothrops* en cara lateral de la pierna derecha, posteriormente fue hospitalizado y se le diagnosticó de ofidismo grave complicado con edema de cara. El paciente recibió ocho viales de antiveneno, antibióticos y analgésicos. Finalmente, tras ocho días de hospitalización resultó en una evolución favorable y la recuperación siendo dado de alta.

Palabras claves: Niño; Mordeduras de Serpientes; Síndrome de Fuga Capilar (fuente: DeCS BIREME).

Citar como. Ramírez-García EA, Perez-Mori A, Mori-Coral M, Canchanya-Olimar MJV, Celis-Salinas JC, Casasapia-Morales M. Síndrome de fuga capilar por mordedura de serpiente en la Amazonía. Reporte de un caso. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):438-41. doi: 10.17843/rpmesp.2024.414.13614.

Correspondencia. Edgar Antonio Ramírez García; edgarramirez407@gmail.com

Recibido. 15/01/2024

Aprobado. 02/10/2024

En línea. 25/10/2024

CAPILLARY LEAK SYNDROME DUE TO SNAKEBITE IN THE AMAZON. CASE REPORT

ABSTRACT

Capillary leak syndrome is a unique complication characterized by extravasation of liquids in the interstitial space due to protein loss caused by snakebite envenoming. We describe the case of a 12-year-old boy from the district of Napo in the city of Iquitos in the Peruvian Amazon, who had edema and increased face volume due to the bite of a snake of the *Bothrops* genus in the lateral aspect of the right leg; he was hospitalized and diagnosed with severe ophidism complicated with face edema. The patient received eight vials of antivenin, antibiotics and analgesics. Finally, the patient was discharged from the hospital after eight days of hospitalization, with favorable evolution and recovery.

Keywords: Child; Snake Bites; Capillary Leak Syndrome (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El envenenamiento por mordeduras de serpientes fue clasificado por la Organización Mundial de la Salud como una de las causas más importantes de mortalidad en todo el mundo, siendo las regiones más afectadas Asia sudeste, África subsahariana y Asia Meridional^(1,2). A nivel mundial, cada año se registran entre 4,5 y 5,4 millones de casos por mordeduras de serpientes, unas 400,000 personas afectadas quedan discapacitadas de forma permanente y las muertes reportadas oscilan entre 81 000 y 138 000^(3,4). En la India, cada año unas 49 mil personas de



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2024, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

zona rural fallecen a causa de envenenamiento por mordeduras de serpientes⁽⁵⁾. Durante el 2023, en el Perú se han registrado un total de 461 casos de ofidismo siendo Loreto con 134, San Martín con 96 y Ucayali con 58 los departamentos con los mayores reportes a nivel nacional. Los grupos etarios más afectados son los adultos con 43,4% y de sexo masculino con 67,3%⁽⁶⁾. Estimaciones recientes mencionan que las mordeduras de serpientes venenosas son causantes de múltiples discapacidades en los afectados, en su mayoría son adultos y jóvenes provenientes de países en vías de desarrollo con un inadecuado acceso a los servicios de salud, y que un número aún mayor de personas quedan con secuelas físicas y psicológicas permanentes^(7,8).

El síndrome de fuga capilar es una complicación única causada por mordeduras de serpientes de la familia *Viperidae* con una tasa de mortalidad del 58%, es caracterizada por tumefacción de las glándulas parótidas, quemosis, edema periorbitario junto a hipotensión, hipoalbuminemia y hemoconcentración a causa de la extravasación de líquidos, es una complicación mortal de etiología variable y de muy poca incidencia⁽⁹⁾. Presentamos un caso probable de Síndrome de Fuga Capilar identificado en la Amazonía Peruana, que contribuye a visibilizar la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno para una adecuada evolución de la enfermedad, así como mostrar una manifestación poco frecuente de la enfermedad.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 12 años, procedente de la comunidad de Santa Clotilde en el río Napo ubicado a 1113 km de la ciudad de Iquitos en el distrito de Napo, Provincia de Maynas, región de Loreto. Sin antecedentes infecciosos de relevancia, el día uno (05/10/2022) fue mordido por una serpiente *Bothrops* (Jergón) mientras caminaba a orillas del río Napo. Según la madre, la serpiente medía 50 cm aproximadamente, de cabeza triangular, de color marrón, con manchas oscuras, de cola amarilla. A las tres horas de la mordedura, desarrolló dolor intenso y sangrado en la zona de la mordedura, cara lateral de la pierna derecha, por lo que recibió remedios caseros (un vaso con agua y sal y un segundo vaso con agua y azúcar). Al día siguiente (06/10/2022), el dolor persistía, acompañado de inflamación en la pierna, por lo que se le administra penicilina intramuscular. En el tercer día (07/10/2022), persistía el dolor en la zona de la mordedura y el paciente presentó edema en la cara, motivo por el cual fue trasladado a un centro de salud donde se le administraron cuatro viales de suero antiofídico elaborados por el Instituto Nacional de Salud del Perú, dexametasona y clorfenamina. El cuarto día (08/10/2022) desarrollaba aumento del edema, y por persistencia del cuadro clínico es trasladado por vía aérea a la ciudad de Iquitos, llegando al Hospital Regional de Loreto el quinto día (09/10/2022), en la evaluación el pacien-

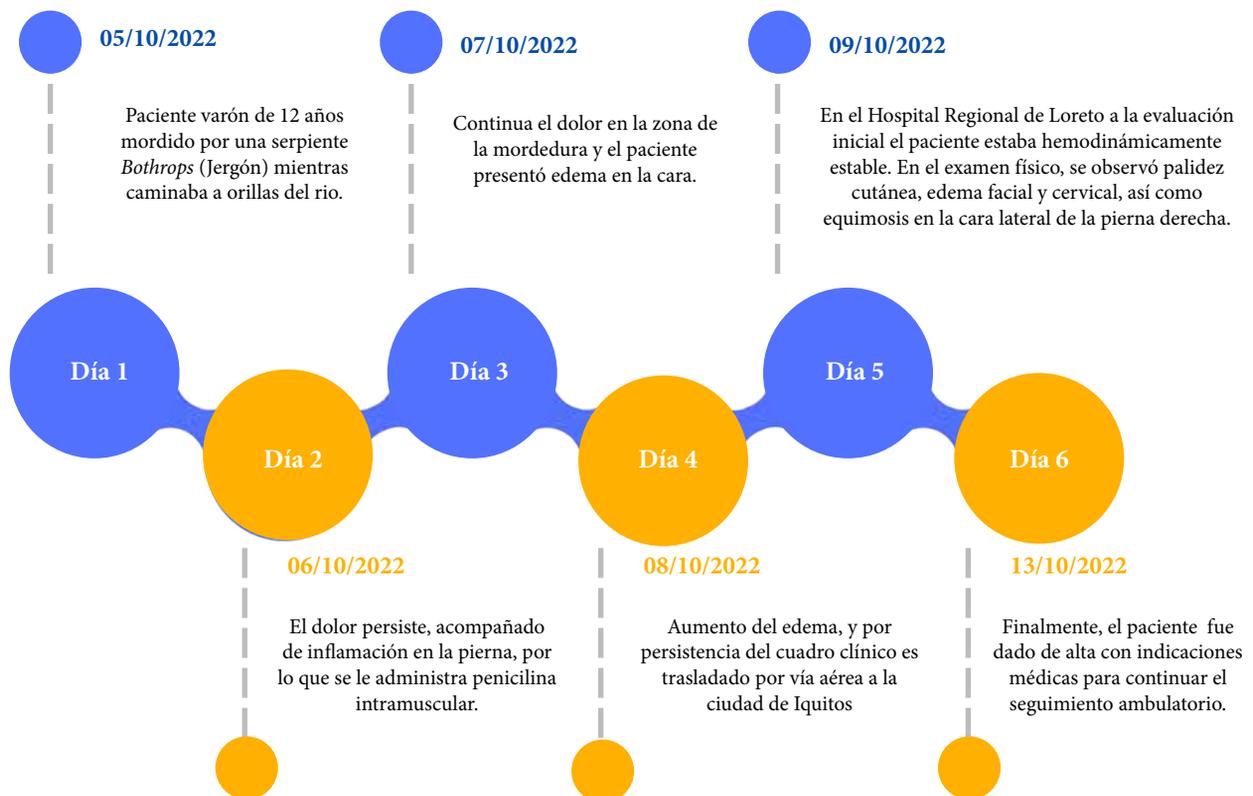


Figura 1. Línea de tiempo de la enfermedad y evolución en paciente por mordedura de *Bothrops*

te se encontraba hemodinámicamente estable, con signos vitales dentro de los rangos normales (Figura 1). En el examen físico, se observó palidez cutánea, edema facial y cervical, así como equimosis en la cara lateral de la pierna derecha (Figura 2). Las glándulas parótidas en cara estaban notablemente inflamadas, lo que sugería una probable complicación secundaria al envenenamiento por *Bothrops* (Figura 3).

En el hemograma inicial reveló anemia leve con un nivel de hemoglobina de 9,9 g/dL (valor normal $\geq 12,0$ g/dL). El resto de los estudios complementarios, incluyendo el perfil de coagulación, se encontraron dentro de los parámetros normales. Se le dio tratamiento con hidratación intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% y un régimen antibiótico con ceftriaxona (1,5 g cada 12 horas) y clindamicina (385 mg cada 8 horas), complementado con la administración de cuatro viales de suero antiofídico (Instituto Nacional de Salud) y metamizol (950 mg) para el control del dolor.

Luego de 7 días de tratamiento, el paciente mostró una mejora significativa, manteniéndose hemodinámicamente estable con una disminución notable del edema y del dolor. Finalmente, el (13/10/2022) fue dado de alta con indicaciones médicas para continuar el seguimiento ambulatorio.



Figura 2. Equimosis en cara lateral de la pierna derecha por mordedura de *Bothrops*.



Figura 3. Síndrome de fuga capilar por ofidismo grave manifestado por edema e inflamación de las glándulas parótidas en la cara.

DISCUSIÓN

El presente caso es de importancia para la práctica médica en áreas donde las mordeduras por serpientes del género *Bothrops* son frecuentes, como la Amazonía peruana. Este tipo de envenenamiento genera un cuadro clínico complejo que puede presentar tanto manifestaciones locales como sistémicas. Este es un primer caso reportado en la Amazonía peruana de un probable síndrome de fuga capilar asociado a ofidismo. Los hallazgos clínicos, como el edema facial, sugieren la presencia de este síndrome, una rara complicación observada en envenenamientos por serpientes de la familia Viperidae, que produce alteraciones hemodinámicas caracterizadas por mialgias, sed excesiva, inflamación de las glándulas parótidas, quemosis conjuntival e hipotensión. Un aspecto crucial en la discusión de este caso es la posible presentación del síndrome de fuga capilar. Este trastorno, aunque poco común, es una complicación grave en los casos de envenenamiento por serpientes. Sin embargo, la literatura médica ha documentado la mayoría de los casos en estudios provenientes de la India, y su aparición en América del Sur es escasamente reportada. El síndrome de fuga capilar, también conocido como enfermedad de Clarkson, implica un aumento de la permeabilidad capilar, ocasionado por una elevada presión hidrostática en los capilares, lo que puede derivar en insuficiencia cardíaca, renal y obstrucción venosa hepática^(11,12).

El síndrome de fuga capilar se caracteriza por la presencia de tumefacción parotídea bilateral, quemosis y edema periorbitario después de una mordedura de serpiente a partir del segundo o tercer día, la acumulación de líquido en la cara se ha denominado “aspecto de cabeza de víbora” por la inflamación de ambas glándulas parótidas⁽¹³⁾. El envenenamiento por la víbora de Russell (Familia *Veperidae*) provoca una toxicidad vascular y hemorragia, también se ha observado una variación que puede conducir al síndrome de fuga capilar provocando edema generalizado y extravasación

masiva de plasma, una condición causada por el aumento profundo de la permeabilidad vascular, lo que indica que el veneno del género *Viperidae* se asocia a esta complicación potencialmente mortal⁽¹⁴⁾.

Para el diagnóstico, se debe de evidenciar el aumento de la permeabilidad capilar por la pérdida de proteínas en el espacio intersticial con la aparición de fatiga, mareos, edema, hemoconcentración e hipoalbuminemia. Después de unos días, la permeabilidad mejora de forma espontánea y las funciones vitales se estabilizan. El manejo de fluidos es una parte esencial del tratamiento debido a que la hipovolemia y la hipotensión pueden empeorar el estado llevando a una falla multiorgánica⁽¹⁵⁾. Sin embargo, el niño presentaba marcadores inflamatorios dentro de lo normal sin pérdida de proteínas siendo manejado con hidratación oportuna logrando su mejoría.

En conclusión, a pesar que los marcadores inflamatorios se encontraban dentro de lo normal, se encontraron características de ofidismo grave con síndrome de fuga capilar. La principal limitación de este caso es la falta de una confirmación diagnóstica del síndrome de fuga capilar. Sin embargo, la ausencia de fiebre, la hemoglobina disminuida sin evidencia de hemorragias y los recuentos de leucocitos bajos no mostraban relación con otras enfermedades. Los hallaz-

gos clínicos de edema desde el ingreso junto con una marca de mordedura con equimosis en pierna derecha caracterizaron el envenenamiento por serpiente del género *Bothrops* (Familia *Viperidae*) que causa el probable síndrome de fuga capilar. El niño recibió ocho viales de suero antiofídico, de los cuales cuatro fueron en el centro de referencia y cuatro cuando llegó al hospital. Después de unos días de hospitalización, el paciente logró recuperarse siendo dado de alta al octavo día de hospitalización.

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

Roles según CRediT. ERG, APM: Conceptualización, investigación, metodología, borrador original, redacción, revisión y edición. MMC, MCO: Conceptualización, redacción, borrador original, redacción, revisión y edición. JCS: Metodología, supervisión, redacción borrador original, redacción, revisión y edición. MCM: Metodología, redacción, borrador original. Redacción, revisión y edición.

Financiamiento. Autofinanciado.

Conflictos de intereses. Ninguno que declarar.

Agradecimientos. Al personal de salud del área de Infectología del Hospital Regional de Loreto Iquitos, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dheer SK, Lal R, Bhawani RK. A study of clinico-epidemiological profile of patients of snake bite and their outcome in a tertiary care centre in central zone of Himachal Pradesh. *Int J Res Med Sci.* 2023;11:1192-6. doi: [10.18203/2320-6012.ijrms20230860](https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20230860).
- Jayakrishnan MP, Geeta MG, Krishnakumar P, Rajesh TV, George B. Snake bite mortality in children: beyond bite to needle time. *Arch Dis Child.* 2017;102:445-9. doi: [10.1136/archdischild-2016-311142](https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311142).
- Naik SB. Intravenous Snake Bite: A Catastrophic Snake Envenomation. *Ann Afr Med.* 2023;22:239-45. doi: [10.4103/aam.aam_9_23](https://doi.org/10.4103/aam.aam_9_23).
- Willyard C. More People Die From Venomous Snakebites Each Year Than Have Ever Died from Ebola. *Nature.* 2023;621:S40-7. doi: [10.1038/d41586-023-02617-2](https://doi.org/10.1038/d41586-023-02617-2).
- Bawaskar HS, Bawaskar PH. Snakebite envenoming. *The Lancet.* 2019;393:131. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32745-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32745-4).
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Número de casos de ofidismo, Perú 2018 – 2023* [Internet]. 2023 [citado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2023/SE11/ofidismo.pdf>.
- Gopalakrishnan M, Saurabh S, Sagar P, Bammigatti C, Dutta TK. A simple mortality risk prediction score for viper envenoming in India (VENOMS): A model development and validation study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16:e0010183. doi: [10.1371/journal.pntd.0010183](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010183).
- Guile L, Lee A, Gutiérrez JM. Factors associated with mortality after snakebite envenoming in children: a scoping review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2023;117:617-27. doi: [10.1093/trstmh/trad031](https://doi.org/10.1093/trstmh/trad031).
- Udayabhaskaran V, Arun Thomas ET, Shaji B. Capillary Leak Syndrome Following Snakebite Envenomation. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2017;21:698-702. doi: [10.4103/ijccm.IJCCM_41_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_41_17).
- Rucavado A, Escalante T, Camacho E, Gutiérrez JM, Fox JW. Systemic vascular leakage induced in mice by Russell's viper venom from Pakistan. *Sci Rep.* 2018;8:16088. doi: [10.1016/j.toxicon.2020.07.025](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.07.025).
- Kendre PP, Jose MP, Varghese AM, Menon JC, Joseph JK. Capillary leak syndrome in Daboia russelii bite—a complication associated with poor outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2018;112:88-93. doi: [10.1093/trstmh/try026](https://doi.org/10.1093/trstmh/try026).
- Lee H yun, Shin J, Kim SH, Hwang JH. Idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report. *BMC Nephrol.* 2023;24:72. doi: [10.1186/s12882-023-03122-4](https://doi.org/10.1186/s12882-023-03122-4).
- Varadarajan P, Venugopal GS, Subramaniyan R, Rangabashyam N, Velayutham B. Unusual cause of Capillary leak syndrome with shock in a child. *Pediatr Oncall J.* 2022;22:1. doi: [10.7199/ped.oncall.2025.1](https://doi.org/10.7199/ped.oncall.2025.1).
- Lingam TMC, Tan KY, Tan CH. Capillary leak syndrome induced by the venoms of Russell's Vipers (*Daboia russelii* and *Daboia siamensis*) from eight locales and neutralization of the differential toxicity by three snake antivenoms. *Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol CBP.* 2021;250:109186. doi: [10.1016/j.cbpc.2021.109186](https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.109186).
- Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int.* 2017;92:37-46. doi: [10.1016/j.kint.2016.11.029](https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.029).

CARTA AL EDITOR

MORFOLOGÍA ADULTA DE *Aedes aegypti* CRIADOS DESDE LARVAS RECOLECTADAS EN LOCALIDADES EXPUESTAS A PYRIPROXYFEN EN SULLANA, PERÚ, 2024

Aedes aegypti BRED FROM VEGETABLES COLLECTED IN LOCALITIES EXPOSED TO PYRIPROXYFEN IN SULLANA, PERU, 2024

Archi Alejandro Ruiz-Polo^{1,a,d}, Rosa Elena Santillan-Valdivia^{1,a,b}, Jayder Martín Temoche-Villarreyes^{2,a,e}, Lya Emilia Niño-Mendoza^{2,c}, Jesús Geraldine Peña de la Cruz^{2,c}

¹ Centro de Investigación y Capacitación en Entomología, Dirección Sub Regional de Salud Luciano Castillo Colonna. Sullana, Piura, Perú

² Programa de Vigilancia y Control Vectorial, Dirección Sub Regional de Salud Luciano Castillo Colonna, Sullana, Piura, Perú.

^a Biólogo; ^b entomólogo médico; ^c bachiller en Ciencias Biológicas; ^d magíster en Investigación y Docencia Universitaria; ^e maestro en Docencia Universitaria.

Sr. Editor. El pyriproxyfen es un compuesto químico que, si bien no es una hormona, biológicamente se comporta como un regulador en el crecimiento de insectos, impidiendo la transformación final de los estadios preadulto (pupa) a adulto; por lo que viene siendo ampliamente usado en el control focal y/o control de criaderos de *A. aegypti* en el Perú. En ese contexto, recientemente se ha informado que poblaciones de *A. aegypti* del norte de nuestro país aún son susceptibles a este compuesto químico⁽¹⁾. Sin embargo, estos resultados muchas veces se obtienen de bioensayos *in vitro*⁽²⁾, en los que se emplean cepas de hasta dos generaciones obtenidas

a partir de huevos recolectados y conservados por varios meses. Un factor muy relevante si se considera qué, durante escenarios epidémicos se manifiestan variaciones genéticas que dan lugar a la formación de subpoblaciones y subespecies con cambios biológicos en los niveles de antropofilia, resistencia a controladores químicos y competencia vectorial^(3,4). Además, estudios sobre el efecto y residualidad del pyriproxyfen en culicidos señalan una contraposición entre resultados *in vitro* e *in situ*, ya que usando dosis de 0,01 y 0,02 ppm en laboratorio, los porcentajes de inhibición de la emergencia del adulto son cercanos al 100%. Sin embargo, en condiciones de campo y con las mismas dosis, el porcentaje de inhibición es menor^(5,6). No obstante, los adultos sobrevivientes presentan malformaciones que causan su eventual muerte⁽⁷⁾. En ese sentido, presentamos esta carta científica en la que determinamos la morfología adulta de *A. aegypti* criados desde larvas recolectadas en localidades expuestas a pyriproxyfen en Sullana, Perú.

Realizamos una investigación *in vitro* con nivel descriptivo, enfoque cuantitativo y diseño no experimental, que llevamos a cabo en el insectario del Centro de Investigación y Capacitación en Entomología - CICE de la Dirección Subregional de Salud Luciano Castillo Colonna (DSRSLCC) de Sullana del gobierno regional de Piura.

Analizamos 1918 larvas entre los estadios L3 y L4 recolectadas durante el mes de junio del año 2024 en distintas localidades de la provincia de Sullana (Santa Teresita, El Obrero y Bellavista) que se han encontrado expuestas a pyriproxyfen 0,5 % (LIMITOR GR) mediante el control de criaderos y/o control focal (CF) entre enero y junio del año 2024. Las larvas han sido proporcionadas por el programa de vigilancia y control vectorial de la DSRSLCC, quienes han venido realizando el control en dosis de 0,01 ppm (0,01 mg/L) de ingrediente activo (IA). Los controles se realizaron en las siguientes fechas: En Santa Teresita el 11/01 (CF-1), 02/03 (CF-2) y 07/05 (CF-3). En El Obrero el 29/01 (CF-1), 13/02 (CF-2) y 03/05 (CF-3). En Bellavista el 10/02 (CF-1), 13/04 (CF-2) y 19/06 - 05/07 (CF-3).

La crianza de *Aedes aegypti* desde larvas ha adultos la realizamos en 26 días. Para las larvas empleamos trece bandejas de plástico con 500 mL de agua de tubería reposada por 24 horas, en doce bandejas colocamos 150 larvas por cada una y en otra bandeja 118. Los factores abióticos complementarios fueron un cloro residual de 0,2 mg/L en agua y un microclima ambiental con 26.2±17 °C de temperatura y 88.6±19 % de humedad relativa. El primer factor se midió con un colorímetro DR900 (error de 0,01 m/L) y el segundo con un termohigrómetro Taylor Light 1523 (la temperatura del agua no se evaluó). El agua de las bandejas se cambió diariamente y después de cada cambio dispensamos alimento en polvo (mezcla de purina de gallina con levadura de cerveza comercial tamizada en una N.º 60 de 250 µm). Al llegar al estadio de pupa, se omitió la alimentación y las pupas se

Citar como. Ruiz-Polo AA, Santillan-Valdivia RE, Temoche-Villarreyes JM, Niño-Mendoza LE, Peña de la Cruz JG. Morfología adulta de *Aedes aegypti* criados desde larvas recolectadas en localidades expuestas a pyriproxyfen en Sullana, Perú, 2024. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):442-4. doi: 10.17843/rpmesp.2024.414.14220.

Correspondencia. Archi Alejandro Ruiz Polo; archi.ruiz.polo.mail.work@gmail.com.

Recibido. 23/07/2024 **Aprobado.** 02/10/2024 **En línea.** 22/10/2024



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

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

trasladaron a vasos de polietileno con 200 mililitros de agua. Luego, empleando estiletes, pinzas y el manual de ecología y biología de *A. aegypti* de la Organización Panamericana de la Salud ⁽⁸⁾, pupas y adultos emergentes fueron analizados fenotípicamente en la forma de las patas (posteriores, medias y anteriores), probóscide, antenas, abdomen, cefalotórax, cabeza y palpos maxilares.

Los datos morfológicos los fotoregistramos y analizamos mediante un estereoscopio modelo Stemi DV4 marca ZEISS acoplado a la cámara de un Smartphone Honor X7 modelo CMA-LX3. Los datos cuantitativos los registramos y analizamos en hojas de cálculo del Excel versión 2021.

En nuestros resultados, observamos que las larvas analizadas alcanzaron los estadios de pre-adulto (pupa) y adulto que componen el ciclo biológico de *A. aegypti*. No obstante, ambos esta-

dios presentaron mortalidad. Las 1918 (100%) larvas analizadas alcanzaron el estadio L4, sin embargo, 793 (41,4%) murieron y solo 1125 (58,6%) llegaron al estadio de pupa. Así mismo, del total de pupas, 774 (68,8%) murieron y 351 (31,2%) emergieron en adultos. Finalmente, del total de adultos, 214 (60,9%) presentaron malformaciones y 137 (39,1%) no las presentaron. Es importante resaltar que el número de adultos sin malformaciones observado es muy relevante (39,1%) considerando que el pyriproxyfen actúa inhibiendo los cambios de estadios desde larva a pupa y adulto, es decir interrumpiendo el ciclo biológico de *A. aegypti*, y que además posee efecto residual.

En la figura 1 se muestran especímenes con malformaciones en estadio de pupa y adulto.

El presente estudio posee la limitación tecnológica de estereoscopios digitales de alta resolución con los que pueda

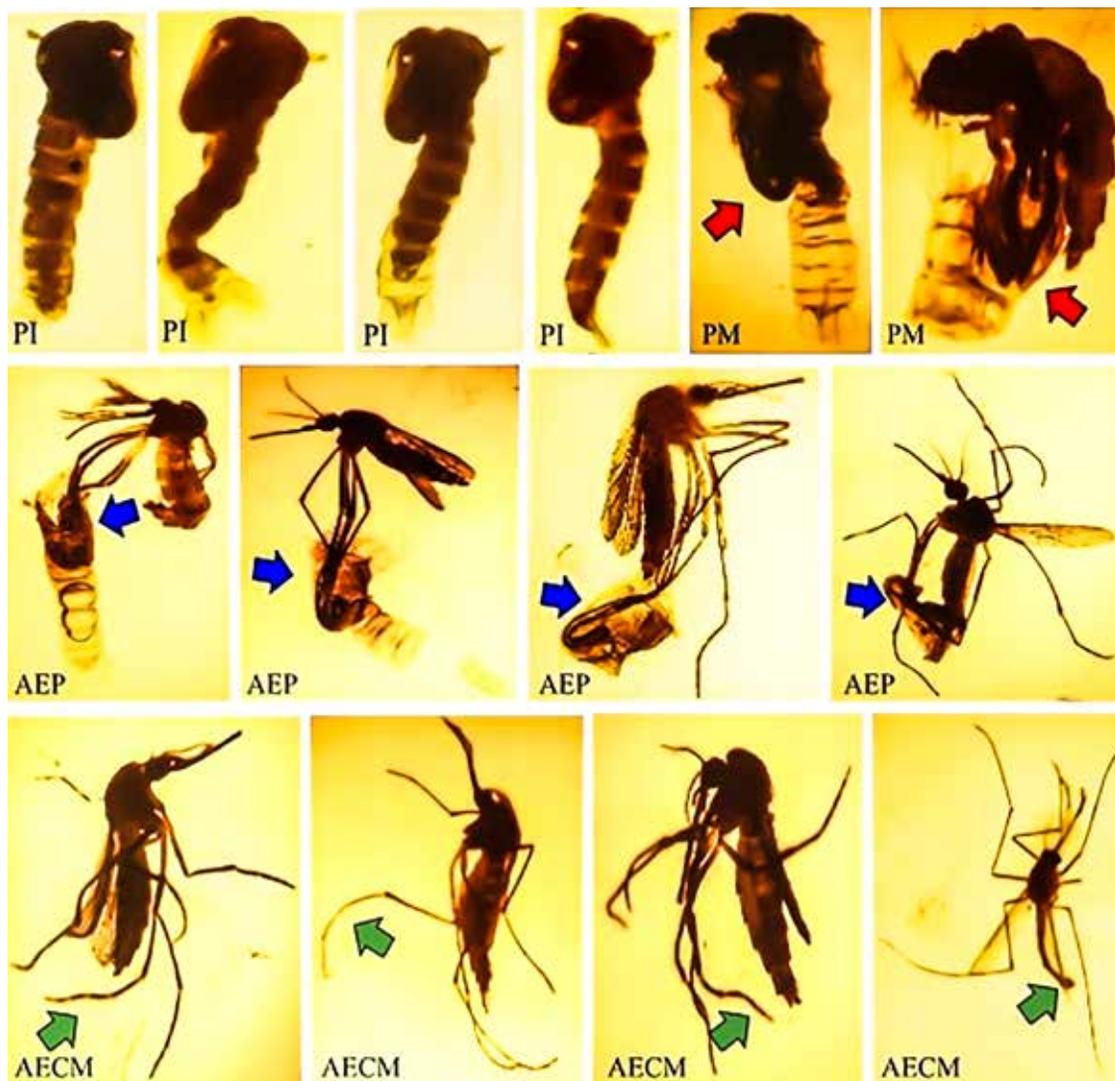


Figura 1. Pupas y adultos muertos de zonas expuestas a pyriproxyfen en Sullana, Perú. PI. Pupa inmadura. PM. Pupa madura (flecha roja señala patas, abdomen y/o tórax en emergencia). AEP. Adulto emergido parcialmente (flecha azul señala tarsos de patas posteriores, medias y anteriores dentro de exuvia pupal). AECM. Adulto emergido con malformaciones (flecha verde señala abdomen atrofiado y tarsos doblados de las patas posteriores, medias y anteriores).

observar características morfológicas definidas. Sin embargo, sí se logró observar y diferenciar malformaciones.

En conclusión, las larvas que se recolectaron durante el mes de junio en localidades expuestas a pyriproxyfen desde enero a junio del 2024, alcanzaron el estadio de pupa y adulto, siendo este último donde 137 (7,1%) especímenes no presentaron malformaciones, infiriendo la existencia de subpoblaciones resistentes que necesitan ser ampliamente estudiadas. Un hallazgo muy relevante si se considera que pyriproxyfen es un controlador químico con efecto residual. Esta información contribuye como precedente a futuras investigaciones y al planteamiento de estrategias eficientes y eficaces en el control focal y/o control de criaderos.

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

Roles según CRediT. ARP: Conceptualización, Metodología, Administración de proyectos, Curación, Investigación, Redacción - Borrador Original, Redacción - Revisión y Edición. RSV: Recursos, Redacción - Borrador Original, Redacción - Revisión y Edición. JTV: Investigación, Metodología, Supervisión, Redacción - Borrador Original, Redacción - Revisión y Edición. LNM: Investigación, Redacción - Borrador Original, Redacción - Revisión y Edición. GPC: Investigación, Redacción - Borrador Original, Redacción - Revisión y Edición.

Financiamiento. Investigación financiada por la Dirección Subregional de Salud Luciano Castillo Colonna a través del Centro de Investigación y Capacitación en Entomología y el Programa de Vigilancia y Control Vectorial.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Resistencia de *Aedes aegypti* a los insecticidas, nuevas alternativas [Internet]. Lima: Ministerio de Salud del Perú, MINSA; 2024 [consultado el 02 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2024/SE042024/03.pdf>.
2. Pérez M. Evaluación del temefos y piriproxyfen para el control de larvas de *Aedes aegypti* en condiciones de laboratorio. *Horiz Med*. 2017; 17(4):24-29. doi: 10.24265/horizmed.2017.v17n4.05.
3. Cadavid JM, Rúa G, Campo O, Bedoya G, Rojas W. Cambios genéticos temporales y microgeográficos de *Aedes aegypti* en Medellín, Colombia. *Biomédica*. 2015;35(1):53-61. doi: 10.7705/biomedica.v35i1.2343.
4. Jaimés-Dueñez J, Arboleda S, Triana-Chávez O, Gómez-Palacio A. Spatio-Temporal Distribution of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Mitochondrial Lineages in Cities with Distinct Dengue Incidence Rates Suggests Complex Population Dynamics of the Dengue Vector in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(4) e0003553. doi: 10.1371/journal.pntd.0003553.
5. Vythiligan I, Belleza M, Rochani H, Tan S, Tan CH. Laboratory and field evaluation of the insect growth regulator pyriproxyfen (Sumilarv 0.5 G) against dengue vectors. *J Am Mosq Contr Assoc*. 2005; 21(3):296-300. doi: 10.2987/8756-971X(2005)21[296:LAFEOT]2.0.CO;2.
6. Nayar JK, Ali A, Zaim M. Effectiveness and residual activity comparison of granular formulations of insect growth regulators pyriproxyfen and s-methoprene against Florida mosquitoes in laboratory and outdoor conditions. *J Amer Mosq Control Assoc*. 2002; 18(3):196-201. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/21598091.pdf>.
7. Martiradonna Ochipinti G, Berti J, Guerra LA, Salazar M, Escobar CZ, Gómez JÁ, et al. Effect of the growth regulator pyriproxyfen on *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) from La Pedrera, Maracay, Aragua, Venezuela. *Bol Mal Salud Amb* [Internet]. 2014 [consultado el 08 de julio de 2024]; 54(2):208-219. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482014000200010.
8. Organización Panamericana de la Salud. *Aedes aegypti*: Biología y ecología [Internet]. Washington: OPS; 1986 [consultado el 25 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28513>.

CARTA AL EDITOR

ORTOTANASIA: EL APORTE DE LA CIENCIA A UNA MUERTE DIGNA

ORTHOTHANASIA: SCIENCE'S CONTRIBUTION TO A DIGNIFIED DEATH

Fernando M. Runzer-Colmenares^{1,a},
 José Fonseca^{2,3,b}, Carolina Pérez-Agüero^{3,4,b},
 José F. Parodi^{5,c}

¹ CHANGE Research Working Group, Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

² Sociedad de Geriatria y Gerontología del Perú, Lima, Perú.

³ Centro Médico Naval «Cirujano Mayor Santiago Távara», Callao, Perú.

⁴ Sociedad Peruana de Geriatria, Lima, Perú.

⁵ Centro de Investigación del Envejecimiento (CIEN), Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Lima, Perú.

^a Médico especialista en Geriatria, magister en Manejo Clínico del Dolor;

^b Médico especialista en Geriatria; ^c médico especialista en Geriatria, doctor en Salud Pública.

Sr. Editor. Los cuidados paliativos (CP) son un enfoque de atención médica y se centran en mejorar la calidad de vida de los pacientes y el entorno sociofamiliar frente a enfermedades graves o potencialmente mortales. Este tipo de atención suele buscar el alivio del sufrimiento a través de la identificación precoz de sintomatología mediante la valoración paliativa integral y así poder realizar intervenciones que mitiguen el dolor y demás retos de índole psicosocial o espiritual. Los CP deberían ser brindados en cualquier tipo de persona, independientemente de la edad, diagnóstico, pronóstico, o nivel socioeconómico, incluso pueden proporcionarse, hasta cierto punto, de manera concomitante con tratamientos curativos. La atención en estas etapas suele centrarse en la comodidad o confort del paciente y su familia y, dándole mayor prioridad a ello que a tratamientos curativos o esfuerzos diagnósticos. Así, los CP inician antes de que la enfermedad

con la que vive la persona llegue a su etapa de terminalidad. Las personas que tienen la oportunidad de un diagnóstico precoz de una enfermedad que puede llegar a una situación de terminalidad, tienen la opción de conversar con su médico sobre sus preferencias en esas circunstancias e, inclusive, no acaban con el fallecimiento del paciente, sino que incluyen un acompañamiento posterior a la familia⁽¹⁾.

Los autores nos enfocamos en realizar una revisión exhaustiva de la literatura a nivel de definiciones en consensos, guías técnicas o guías de práctica clínica, resumiendo la terminología más importante en sus versiones más actualizadas. La mencionada búsqueda fue realizada en español, portugués e inglés. Además de utilizar bases de datos como PubMed/Medline, Embase, Scopus, Cochrane, Web of Science o Google Académico, ingresamos también a documentos de sociedades de cuidados paliativos que tenían consensos publicados en sus propias páginas web o en páginas gubernamentales (material suplementario). Esa información sintetizada puede observarse en la tabla 1, y puede considerarse como la nomenclatura de referencia para la adecuada toma de decisiones en casos de necesidad de CP. El objetivo de la presente carta científica es describir la terminología actual pertinente relacionada con CP y contextualizar un caso actual relacionado con la falta de legislación sobre el tema.

Enfermedades como el cáncer, la demencia y otras neurodegenerativas, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica, falla cardíaca crónica, fibrosis pulmonar, entre otras, tienen etapas avanzadas descritas por la literatura, por lo que los médicos especialistas involucrados en su manejo deberían construir, como parte de su residentado médico, las competencias del manejo farmacológico y no farmacológico del final de la vida de cada una de ellas, incluyendo temas de bioética y en especial definiciones básicas (tabla 1). También se describen la necesidad de CP de base comunitaria, por lo que contenidos y capacidades al respecto deben formar parte de la currícula de los programas de pregrado de los profesionales de salud^(2,3).

En el Perú existe una escasez de programas de posgrado, ya sean médicos o interprofesionales relacionados a enfermedad avanzada y CP. Aún no existe un programa de residencia médica en cuidados paliativos. Al respecto, en 2017 se promulgó el Reglamento de la Ley N° 30012, que establece las pautas para la aplicación del «Plan Nacional de Cuidados Paliativos para Enfermedades Oncológicas y no Oncológicas», que fue publicado en el año 2021 y viene siendo ejecutado con discretos indicadores tangibles a la fecha⁽⁴⁾.

Resaltamos un caso mediático de una mujer de menos de 50 años con diagnóstico de una enfermedad degenerativa de carácter autoinmune que progresivamente la discapacitó. La paciente y su entorno llevaron (2019), de la mano de la Defensoría del Pueblo, su caso a los tribunales, siendo así que el Poder Judicial de Perú (2021) dio la orden al Ministerio de Salud y al Seguro Social de Salud (EsSalud) que no se aplique

Citar como. Runzer-Colmenares FM, Fonseca J, Pérez-Agüero C, Parodi JF. Ortotanasia: el aporte de la ciencia a una muerte digna. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024;41(4):445-7. doi: [10.17843/rpmesp.2024.414.13937](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2024.414.13937).

Correspondencia. Fernando M. Runzer-Colmenares;
frunzer@cientifica.edu.pe

Recibido. 06/05/2024 **Aprobado.** 23/10/2024 **En línea.** 12/11/2024



Esta obra tiene una licencia de
 Creative Commons Atribución
 4.0 Internacional

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

Tabla 1. Definición de términos importantes en temática sobre Cuidados paliativos y enfermedad terminal.

Término	Definición
Cuidados paliativos	Enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes con enfermedad avanzada y sus familias, a través del alivio del sufrimiento mediante la identificación temprana, la evaluación impecable y el tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, psicosociales y espirituales. Este tipo de cuidado considera la muerte como un proceso natural y se enfoca en no acelerar ni retrasar su desenlace, proporcionando soporte para vivir tan activamente como sea posible hasta la muerte.
Eutanasia	La eutanasia se define como la acción de acelerar intencionalmente la muerte de un individuo desahuciado que consiente este acto, con el objetivo de evitar su sufrimiento. Esta definición se centra en la autonomía del individuo y su derecho a decidir sobre su propia vida en circunstancias de dolor y enfermedad terminal. El término «eutanasia» proviene de las raíces griegas «eu» (bueno) y «thanatos» (muerte), lo que refleja la noción de una «buena muerte». Sin embargo, la comprensión y la práctica de la eutanasia han variado a lo largo de la historia y entre diferentes culturas, lo que ha llevado a debates continuos sobre su moralidad y legalidad.
Distanasia	Fenómeno asociado al desarrollo de la biomedicina y se define como la prolongación del proceso de muerte de pacientes terminales mediante tratamientos que posponen el momento del fallecimiento, sin tener en cuenta la calidad de vida del paciente. Es un término utilizado en medicina para describir una «mala muerte» que ocurre cuando la vida biológica de un paciente terminal se prolonga mediante medios tecnológicos sin tener en cuenta su calidad de vida. Es una práctica que busca extender la vida de los pacientes terminales, pero los somete a mucho sufrimiento, dolor y angustia. La distanasia también es conocida como «obstinación terapéutica» o «encarnizamiento terapéutico».
Ortotanasia	Muerte en su momento natural, sin intervención médica que prolongue la vida innecesariamente ni aceleración de la muerte. El proceso natural e inevitable de la muerte que respeta el derecho de una persona a morir con dignidad y está respaldado por cuidados paliativos. La palabra ortotanasia proviene de las palabras griegas orto, que significa «correcto», y thanatos, que significa «muerte». Significa no prolongar artificialmente el proceso de la muerte más allá de lo que sería el proceso natural.
Cuidados del final de la vida	Se refiere a la atención integral que se ofrece a los pacientes en la fase terminal de su vida, con el objetivo de disminuir su sufrimiento y aumentar su calidad de vida, incluyendo aspectos psicológicos y de apoyo a la familia.
Suicidio asistido	Asistir intencionalmente a alguien a terminar con su vida, generalmente con la ayuda de un profesional médico. Puede involucrar a personas que no están en fase terminal, pero el término generalmente se refiere al suicidio médicamente asistido, que es una medida de final de vida para una persona que sufre una enfermedad terminal dolorosa.
Planificación anticipada	Es el proceso de planificación de la atención médica futura con el objetivo de ayudar a los pacientes a recibir atención médica que esté alineada con sus preferencias, especialmente en el contexto de enfermedad grave o cuando se acerca el final de la vida.
Voluntades anticipadas	Instrucciones que una persona da a su médico o equipo asistencial sobre qué tipo de atención médica desea recibir al final de su vida. Estas instrucciones se dan de manera anticipada, cuando la persona se encuentra en una situación de enfermedad terminal o previendo esta situación.

Definiciones adaptadas de «Palliative Care-Current Practice and Future Perspectives»⁽⁷⁾.

el Código Penal de sanción de homicidio piadoso, y así culminar con la vida de la paciente mediante eutanasia. Dicha decisión fue ratificada en julio del 2022 por la Corte Suprema. En enero del presente año, EsSalud aceptó el levantamiento de observaciones del protocolo de muerte asistida, permitiendo que la paciente y su entorno escogieran al profesional de salud de confianza para aplicar el procedimiento que fue realizado en abril de este año. En nuestra opinión, el sistema de salud pudo dar un manejo paliativo, basado en ortotanasia de forma oportuna, y así la necesidad de luchar por un fallecimiento digno no hubiese sido necesario.

Considerando las implicancias legales que tienen los actos relacionados con eutanasia y suicidio asistido, es imperativo que la práctica médica de CP y enfermedad terminal (ET) esté debidamente legislada, y que se cuente con protocolos y guías de práctica clínica para su ejercicio adecuado, siempre basándonos en la evidencia científica y la partici-

pación de comités de ética debidamente acreditados. Los pacientes con enfermedades avanzadas tienen trayectorias de evolución ya descritos; con frecuencia, el declive brusco en su funcionalidad y calidad de vida se produce por reanudaciones que pueden estar relacionadas a sus enfermedades crónicas, vinculadas o no a la enfermedad avanzada de fondo y a veces provocadas por complicaciones agudas de carácter infeccioso o metabólico. Dependiendo del estado de la persona, estas situaciones son una oportunidad para que los CP pasen a ser cuidados del final de la vida. Por ejemplo, en una persona con demencia terminal que deja de comer, no está recomendado colocar una sonda de alimentación enteral. Evitar la distanasia permite un fallecimiento digno, con menos sufrimiento, respetando voluntades anticipadas, conversando con la familia, el paciente y el entorno, evitando así tomar decisiones que nos entrapen en un entorno de legislaciones que aún están en una etapa incipiente⁽⁵⁾.

El derecho a la salud debe ser universal, y el acceso a los CP no debería ser una excepción, tal y como describen documentos de la Iglesia católica y judía. Por tal motivo es imperativa la optimización del marco político y normativo, la adecuación de los servicios, la capacitación del recurso humano y un sistema de información e investigación que permita el monitoreo y la toma de decisiones de gestión basada en evidencia científica. El desarrollo e implementación de un sistema de cuidados de largo plazo en Perú sería un marco fundamental para la optimización de la implementación integral, coordinada e integrada con las necesidades de cuidado de los peruanos, que no solamente son responsabilidad del sector salud ⁽⁶⁾.

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

Roles según CRediT. FMRC, JF, CPA y JFP contribuyeron con la conceptualización: formulación de ideas y objetivos de investigación; conservación de datos: gestión y anotación de datos para su uso inicial y posterior reutilización; investigación: realización de experimentos o recolección de datos/evidencias.; metodología: desarrollo o diseño de la metodología y creación de modelos; administración del proyecto: gestión y coordinación de la planificación y ejecución de la investigación; recursos: provisión de materiales; software; validación: verificación de la replicabilidad/reproducibilidad general de los resultados y otros productos de la investigación; visualización: preparación y presentación visual de los datos publicados; redacción - borrador original: preparación y creación del borrador inicial; redacción - revisión y edición: revisión crítica, comentarios o modificaciones del trabajo, incluyendo etapas pre o post-publicación y validación de versión final. FMRC contribuyó adicionalmente con la búsqueda sistemática de bibliografía y supervisión.

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

Financiamiento. Los autores declaramos que no hubo fondos destinados para el manuscrito.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knaul FM, Bhadelia A, Rodriguez NM, Arreola-Ornelas H, Zimmermann C. The Lancet Commission on Palliative Care and Pain Relief—findings, recommendations, and future directions. *Lancet Glob Health*. 2018;6:S5-6. doi: [10.1016/S2214-109X\(18\)30082-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30082-2).
2. Harrison KL, Boyd N, Ritchie CS. Toward Geroneuropalliative Care for Patients with Dementia. *N Engl J Med*. 2023;389(9):775-8. doi: [10.1056/NEJMp2301347](https://doi.org/10.1056/NEJMp2301347).
3. Gonzalez-Smith J, Salzberg C, Smith M, Saunders R, McClellan M, Kahn CH, *et al.* Advancing the Future of “Care Without an Address”: Recommendations from International Health Care Leaders. 2023. doi: [10.1056/CAT.23.0079](https://doi.org/10.1056/CAT.23.0079).
4. Aliaga Chávez RA, Bustamante Coronado RI, Chumbes Sipan ML, Grados Sánchez OA, Paredes Pascual RR, Salinas Paz JL, *et al.* Current state and future perspectives for palliative care in Latin America with a special focus on Peru. *Future Oncol Lond Engl*. 2023;19(12):855-62. doi: [10.2217/fon-2022-1033](https://doi.org/10.2217/fon-2022-1033).
5. Zheng R, Guo Q, Chen Z, Zeng Y. Dignity therapy, psycho-spiritual well-being and quality of life in the terminally ill: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. septiembre de 2023;13(3):263-73. doi: [10.1136/bmjspcare-2021-003180](https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2021-003180).
6. Runzer-Colmenares FM, Parodi JF, Pérez Agüero C, Echegaray K, Samame JC. Las personas con enfermedad terminal y la necesidad de cuidados paliativos: una deuda pendiente de los servicios de salud. *Acta Medica Peru*. 2019;36(2):134-44. doi: [10.35663/amp.2019.362.815](https://doi.org/10.35663/amp.2019.362.815).
7. Bollig G, Zelko E, editores. *Palliative Care - Current Practice and Future Perspectives* [Internet]. IntechOpen; 2024 [citado 28 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/1002626>.

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 corresponda),

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, teste 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

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.

- **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 píxeles. 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"

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"

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

- ECNT 343
- Salud mental 343
- Diabetes Mellitus 2 351
- Utilización del medicamento 365
- Dengue 375-431
- Enfermedad renal crónica 385-399
- Discriminación percibida 392
- Calidad de vida 392
- Desnutrición 399
- Hemodiálisis 399
- Cáncer colorrectal 405
- Tuberculosis 417

REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA

VOLUMEN 41 NÚMERO 4 OCTUBRE - DICIEMBRE 2024

Editorial

- Prioridades nacionales de investigación en salud 2024-2030: una visión estratégica para el bienestar integral..... 340

Artículo original

- Multimorbilidad y su asociación con la salud mental en una población adulta del Perú 343
- FINDRISC modificado para Cuba como herramienta para la detección de prediabetes y diabetes no diagnosticada en población cubana 351
- Factores asociados al uso de psicofármacos por estudiantes de una universidad pública brasileña..... 365
- Rápida propagación del genotipo emergente cosmopolita del virus dengue serotipo 2 y expansión del genotipo V de dengue serotipo 1 en el Perú..... 375
- Periodontitis apical y sus efectos sobre el tejido renal en ratas..... 385

Original breve

- Discriminación percibida y calidad de vida en población adulta de tres ciudades de la sierra peruana..... 392
- Frecuencia de desnutrición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica grado V en hemodiálisis 399
- Adherencia al tamizaje de cáncer colorrectal en un seguro privado de salud de Argentina durante los años 2008-2022 405
- Desarrollo de la tropomiosina A recombinante antigénica de *Echinococcus granulosus* en un sistema bacteriano como candidato vacunal contra la equinocosis canina 411
- Búsqueda activa de tuberculosis en tres centros penitenciarios juveniles de Perú..... 417

Artículo especial

- La prueba de significancia de la hipótesis nula y la dicotomización del valor p: *Errare humanum est* 422

Reporte de caso

- Tiroiditis subaguda post dengue en una mujer peruana: reporte de caso y revisión de la literatura 431
- Síndrome de fuga capilar por mordedura de serpiente en la Amazonía..... 438

Carta al editor

- Morfología adulta de *Aedes aegypti* criados desde larvas recolectadas en localidades expuestas a pyriproxyfen en Sullana, Perú, 2024 442
- Ortotanasia: el aporte de la ciencia a una muerte digna..... 445

- Instrucciones para la presentación de artículos..... 448

Revista indizada en:



Instituto Nacional de Salud
Calle Cápac Yupanqui 1400, Lima 11,
Perú

Tel.: (511) 748 1111 anexo 2122

Correo electrónico: rpmesp@gmail.com /

rpmesp@ins.gob.pe

Página web: <https://rpmesp.ins.gob.pe>

