

# Salud & Sociedad

Órgano oficial de difusión científica de la Facultad de Ciencias de la Salud

Uptc



VOL 9 N 1 2024 ISSN 2744-953X / 2389-8038



CENTRO DE GESTIÓN DE INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN F.C.S







Ilustración por  
Juan Diego Rincón





## TASA DE REINGRESO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA ATENDIDOS EN UN CENTRO DE REHABILITACIÓN INTEGRAL DE BOYACÁ

Readmission rate of patients with a diagnosis of schizophrenia treated at a comprehensive  
rehabilitation center in Boyacá

**Adriana L. Burbano L**<sup>1</sup>  MD. Esp. Psiquiatría; Centro de Rehabilitación Integral de Boyacá.  
**Miguel S. Paiba, M**<sup>2</sup>  Médico Interno. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia  
**Camilo A. Vega U**<sup>3</sup>  Médico Interno. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.  
**Juan D. Santacruz L**<sup>4</sup>  Médico Interno. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

### Artículo original

**Recibido:** 27 de  
febrero, 2024

**Aceptado:** 26 de abril  
de 2024

**Publicado** 10 julio  
2024

 10.19053/uptc.2744953X.18298



### Como citar este artículo:

Burbano, A., Paiba, M. Vega, C. Santacruz, J. Tasa de reingreso de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia atendidos en un centro de rehabilitación integral de Boyacá. Salud y Sociedad UPTC Volumen 9 Número 1. 2024

<sup>1</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, md.psiquiatria.positiva@gmail.com

<sup>2</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, \*Autor en correspondencia: miguel.paiba01@uptc.edu.co

<sup>3</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, acamilovega@gmail.com

<sup>4</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, juan.santacruz@uptc.edu.co

## RESUMEN

**Introducción:** La Esquizofrenia, un trastorno complejo de salud mental, emerge como un área de inquietud significativa, particularmente por su impacto en la población. **Objetivo:** Estimar la tasa de reingreso de los pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia en la población mayor de 18 años que ingresaron al Centro de Rehabilitación Integral de Boyacá durante el periodo junio de 2022 y junio 2023. **Metodología:** estudio observacional, descriptivo de corte transversal. Se examinaron los registros clínicos y datos demográficos de un grupo de 133 pacientes; de ellos, se seleccionó una muestra compuesta por 16 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esquizofrenia que recibieron atención por reingreso en el Centro de Rehabilitación Integral de Boyacá durante el periodo de estudio. **Resultados:** Media de edad 40,7 años; Tasa de reingreso calculada de 12.8%; del total de pacientes reingresados, 75% masculinos; el grupo más prevalente es el de 29 a 59 años; el 6.3% de los reingresos se asoció a demencia, otro 6.3% a trastornos de ansiedad, y un adicional 6.3% a trastornos depresivos; de los pacientes que reingresaron, un 18.8% están afiliados a la Policía Nacional. **Conclusiones:** la tasa de reingreso subraya la necesidad de estrategias más efectivas y personalizadas en la atención a pacientes con esquizofrenia. La recurrencia de hospitalizaciones indica la complejidad de gestionar la enfermedad a lo largo del tiempo, destacando la importancia de intervenciones preventivas y terapéuticas continuas. La proporción de recurrencias en el plano de afiliación institucional sugiere la necesidad de implementar la aplicación de tamizajes utilizando instrumentos válidos y confiables para detectar tempranamente el riesgo de episodios y/o recurrencias de esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Esquizofrenia; Readmisión del Paciente; Salud Mental

## ABSTRACT

**Introduction:** Schizophrenia, a complex mental health disorder, is emerging as an area of significant concern, particularly due to its impact on the population. **Objective:** Estimate the readmission rate of patients with a diagnosis of Schizophrenia in the population over 18 years of

age who entered the Boyacá Comprehensive Rehabilitation Center during the period June 2022 and June 2023. **Methodology:** an observational, descriptive cross-sectional study. The clinical records and demographic data of a group of 133 patients were examined; Of them, a sample composed of 16 patients over 18 years of age with a diagnosis of schizophrenia who received care for readmission at the Boyacá Comprehensive Rehabilitation Center during the study period was selected. **Results:** Calculated readmission rate of 12.8%; of the total readmitted patients, 75% male; The most prevalent group is those between 29 and 59 years old; 6.3% of readmissions were associated with dementia, another 6.3% with anxiety disorders, and an additional 6.3% with depressive disorders; Of the patients who were readmitted, 18.8% are affiliated with the National Police. **Conclusions:** The readmission rate highlights the need for more effective and personalized strategies in the care of patients with schizophrenia. The recurrence of hospitalizations indicates the complexity of managing the disease over time, highlighting the importance of continuous preventive and therapeutic interventions. The proportion of recurrences at the level of institutional affiliation suggests the need to implement the application of screening using valid and reliable instruments to early detect the risk of episodes and/or recurrences of this disease.

**KEYWORDS:** Schizophrenia; Patient Readmission; Mental health

## INTRODUCCIÓN

La Esquizofrenia, un trastorno complejo de salud mental, emerge como un área de inquietud significativa, particularmente por su impacto en la población. Este trastorno, caracterizado por una interacción disfuncional entre el pensamiento, las emociones y el comportamiento, constituye un motivo especial de atención en el ámbito de la salud mental (1).

La Esquizofrenia se manifiesta a menudo en la adolescencia o la adultez temprana, afectando la percepción de la realidad, las emociones y la toma de decisiones. Sus manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde alucinaciones y delirios hasta dificultades en la concentración y el razonamiento lógico. La complejidad de este trastorno radica en su naturaleza multifacética, con contribuciones

genéticas, neurobiológicas y ambientales que interactúan de manera intrincada (1) (2).

Las readmisiones hospitalarias son eventos que normalmente ocurren en todos los entornos clínicos hospitalarios; el fenómeno de puerta giratoria (FPG) en psiquiatría, se caracteriza por características sui generis, que llevan a analizarlo y comprenderlo desde perspectivas diferentes a lo que eventualmente ocurre en otros entornos de atención. Como circunstancias complejas de la esquizofrenia, la cronicidad y deterioro generado por las enfermedades mentales y el trasfondo histórico de cómo se ha llevado a cabo el tratamiento de estas (3). Cuando se ha estudiado el Fenómeno de la Puerta Giratoria, se ha estimado que puede llegar a ser de hasta 4.9% del total de usuarios de una unidad psiquiátrica. No obstante, esta al parecer reducida proporción, puede haber llevado a la utilización de dos tercios de la capacidad de camas disponibles en un periodo de alrededor de 3 años (4). Por consecuencia esto concentra recursos de atención hospitalaria en una proporción pequeña de pacientes y limita de esta al resto de la población.

En Colombia no se han reportado estudios sobre el tema de la rehospitalización temprana. Se han estimado algunos factores de riesgo para predecir una mayor probabilidad de rehospitalizaciones, sin considerar el tiempo transcurrido entre cada una de ellas, de manera que el uso de sustancias psicoactivas, la duración de la estancia hospitalaria y el número de episodios previos de enfermedad, se asocian con un mayor número de reingresos en los pacientes psiquiátricos (5).

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), la esquizofrenia se diagnostica mediante la identificación de síntomas específicos presentes durante un período sustancial de tiempo. Estos síntomas pueden incluir delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, comportamiento motor anormal, síntomas negativos (como aplanamiento afectivo o alogia) y disfunción ocupacional o social significativa (6) (7).

En consecuencia, el presente estudio se propuso estimar la tasa de reingreso de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Esquizofrenia, que ingresaron al servicio de hospitalización del Centro de Rehabilitación Integral de Boyacá durante el periodo junio de 2022 y junio de 2023.

## **METODOLOGIA**

Se diseñó un estudio observacional, Descriptivo de corte transversal, retrospectivo. Se analizaron los registros de 133 historias clínicas durante el periodo de estudio. En total se encontraron 16 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esquizofrenia que reingresaron para atención en el Centro de Rehabilitación Integral de Boyacá.

Los criterios de inclusión requirieron un diagnóstico confirmado de esquizofrenia al momento del egreso de la primera atención, haber tenido al menos un reingreso, edad mayor a 18 años y un registro de al menos un año de seguimiento en el centro. Acorde con la resolución 8430 de 1993, la presente investigación se clasificó como sin riesgo; La recolección de los datos se realizó mediante revisión de las Historias clínicas y bajo la premisa bioética de garantizar los principios de confidencialidad, beneficencia y no maleficencia. Los datos se consignaron en una ficha estándar, omitiendo información personalizada. Por esta razón no se precisa de consentimiento informado, sino de la aprobación del respectivo Comité de Bioética institucional.

Además, se utilizó un software de análisis estadístico (Excel) para procesar la información recabada.

## **RESULTADOS**

Se analizaron los registros de 133 historias clínicas durante el periodo que abarcó desde junio de 2022 hasta junio de 2023. 8 casos de esquizofrenia eran pacientes menores de 18 años, por lo cual se excluyeron para este estudio, dejando un total de 125 registros de ingresos de pacientes con esquizofrenia. Entre estos, se identificaron 67,0% de hombres; promedio de edad 40,7 años (SD=16,1; Rango 18-97); el grupo etario de 29 a 59 años, fue en el que se evidenció más frecuencia de ingresos con 45,11%, y el tipo de afiliación al sistema de salud colombiano más prevalente en esta muestra fue el subsidiado con un total del 73.4%; El promedio de duración de las hospitalizaciones fue 29,6 días (SD=19,14; Rango 3-144).

Se encontró un total de 16 registros correspondientes a rehospitalizaciones durante el período de estudio, con el mismo diagnóstico de esquizofrenia. Con base en ello, se estima una tasa de reingreso calculada de 12.8%; del total de reingresos seleccionados 75% son de género masculino,



mientras que 25% restante pertenecen al género femenino. En la evaluación del promedio de edad de los pacientes que reingresan se encuentra una marcada diferencia por sexo, mientras que la media de edad de los varones reingresados es de 44,58 años, la de las mujeres en esta circunstancia es de 27,2 años.

Hay algunos aspectos de la caracterización del grupo de pacientes reingresados: de los 16 pacientes readmitidos, es relevante destacar que no todos retornaron al hospital debido exclusivamente a un diagnóstico de esquizofrenia. Dentro de este grupo, observamos que el 6.3% de los reingresos se asoció a demencia, otro 6.3% a trastornos de ansiedad, y un adicional 6.3% a trastornos depresivos. Por otra parte, se encontró que la mitad de estos pacientes están afiliados al régimen subsidiado y 18,7% de estos pacientes (n=3), son afiliados al régimen de seguridad social de la policía nacional, estos últimos, con edad media de 44 años y promedios de estancia hospitalaria de 20 días.

## **DISCUSIÓN**

En la década de los años 70 se popularizó la tendencia de propiciar el manejo

ambulatorio de los pacientes psiquiátricos; en Tunja se estableció el ensayo del hospital de puertas abiertas. Con el cierre de hospitales psiquiátricos y la desinstitucionalización, se registró el aumento en la frecuencia de un nuevo síndrome reconocido como el fenómeno de puerta giratoria, en referencia a pacientes con hospitalizaciones repetidas, que no tenían capacidad para mantenerse activos al interior de sus comunidades por períodos relativamente cortos que no superaban unos meses, posteriormente, se identificó que estos pacientes representaban un alto consumo de recursos económicos en servicios de salud mental debido a las hospitalizaciones repetidas, aunque no eran en conjunto más del 10% de los pacientes (8) (9).

Los resultados registrados son coincidentes con los registrados en Monterrey, México (10), de 14,4%; además también en La tasa de reingreso de nuestro estudio, 12.8% revela una realidad importante en la atención de pacientes con esquizofrenia. Este indicador cuantitativo proporciona una visión esencial sobre la recurrencia de hospitalizaciones, sugiriendo que un porcentaje significativo de individuos en la muestra experimentaron reingresos durante el periodo de estudio.

Este hallazgo destaca la complejidad de gestionar la esquizofrenia.

El riesgo de reingreso en pacientes con esquizofrenia es multifactorial y requiere una evaluación holística. Factores como el incumplimiento del tratamiento, el estrés, el consumo de sustancias, la falta de apoyo social y la presencia de comorbilidades médicas y psiquiátricas pueden desencadenar recaídas. La identificación y manejo proactivo de estos factores son esenciales para una gestión eficaz de la enfermedad (11). En términos de medicina preventiva, la familia o en su caso, la red de apoyo presenta un papel relevante en diversos factores que se pueden controlar en la evolución y pronóstico del paciente. El apego al tratamiento farmacológico, seguimiento por medio de citas y la detección de eventualidades en el manejo ambulatorio, pueden ser un factor fundamental que puede subsanarse durante las citas de seguimiento médico aplicando técnicas de psico-educación y consejería a la familia.

En el estudio de Monterrey De todas las características de los pacientes, el tener una buena red de apoyo se asoció con menor cantidad de internamientos dado que se

encontró que, de los pacientes con buena red de apoyo, 17.4% tuvo más de 3 internamientos, comparado con el 40.8% de los que tenían una red de apoyo regular a nula. Asimismo, a pesar de ser el tercer tipo de fármaco con uso más frecuente en los pacientes estudiados, se documentó que los pacientes con más de 3 ingresos tuvieron al menos un cambio en el tipo de benzodiazepinas durante el transcurso de sus internamientos en el periodo del estudio.

Además, hubo un mayor retiro de estos fármacos en este grupo de pacientes, aunque no se encontró la significancia estadística. En la literatura se ha documentado que los pacientes masculinos son mayoría en el fenómeno de puerta giratoria, además son posibles factores el antecedente de terapia electroconvulsiva, intentos de suicidio, tratamiento con múltiples fármacos, uso de clozapina, incidentes legales y falta de apego al tratamiento en condición ambulatoria (10).

La tasa de reingreso del 12.8% obtenida en nuestro estudio revela una realidad importante en la atención de pacientes con esquizofrenia. Este indicador cuantitativo proporciona una visión esencial sobre la recurrencia de hospitalizaciones,



sugiriendo que un porcentaje significativo de individuos en la muestra experimentaron reingresos durante el periodo de estudio. Este hallazgo, que incluyó parte de período de Pandemia Covid 19, destaca la complejidad de gestionar la esquizofrenia a lo largo del tiempo y subraya la necesidad de estrategias específicas de atención y prevención para abordar la recurrencia de eventos hospitalarios (12).

## **CONCLUSIONES**

Es imperativo profundizar en la comprensión de la manera en que estos factores interrelacionados afectan la salud mental de la población adulta previamente diagnosticada con esquizofrenia. (3) En este contexto, el Centro de Rehabilitación Integral de Boyacá, institución dedicada a la atención en salud mental ubicada en la ciudad de Tunja, se presenta como un escenario esencial para explorar y abordar los desafíos particulares que enfrentan los pacientes con esquizofrenia.

El tratamiento integral de la esquizofrenia, en línea con las prácticas recomendadas, abarcan diversas modalidades. La terapia farmacológica, que implica la selección cuidadosa de antipsicóticos, se combina frecuentemente

con terapia psicosocial y un sólido respaldo comunitario. La elección de medicamentos antipsicóticos debe adaptarse a las necesidades individuales del paciente, mientras que la terapia cognitivo-conductual, una herramienta valiosa, se emplea para abordar patrones de pensamiento disfuncionales (13) (14).

Consideramos que con este trabajo estamos aportando información de utilidad para entender algunas características de los pacientes y práctica clínica en nuestro medio, además de exponer este fenómeno en la perspectiva del manejo clínico de la enfermedad mental en Boyacá para identificar el perfil de paciente con riesgo de presentar y prevenir casos de fenómeno de la puerta giratoria y evitar que sea recurrente. Hacer énfasis en el manejo de benzodiazepinas y antipsicóticos de depósito, en pacientes adecuadamente seleccionados, podría traer beneficios a este grupo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen al Centro de Rehabilitación Integral de Boyacá.

## **FINANCIACIÓN**

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## **CONTRIBUCIONES**

Declaramos que todos los autores:

1. Han participado en la concepción y diseño del manuscrito, como también en la adquisición y en el análisis e interpretación de los datos del trabajo.
2. Han colaborado en la redacción del texto y en sus revisiones.
3. Han aprobado la versión que finalmente será publicada.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública, 2012-2021: La salud en Colombia la construyes tú. Ministerio de Salud y Protección Social. 2013.
2. Valencia CM. Trastornos mentales y problemas de salud mental. Día Mundial de la Salud Mental 2007. *Salud Mental*. 2007; 30(2):75–80.
3. Martin, B. A., Kedward, H. B., & Eastwood, M. R. (1976). Hospitalization for mental illness: evaluation of admission trends from 1941 to 1971. *Canadian Medical Association Journal*, 115(4), 322–325.
4. Talbott, J. A. (1974). Stopping the revolving door -a study of readmissions to a state hospital. *The Psychiatric Quarterly*, 48(2), 159–168. <https://doi.org/10.1007/BF01584680>
5. Jaramillo L, Sánchez R, Herazo M. Factores relacionados con el número de rehospitalizaciones en pacientes psiquiátricos. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2011;40:409-19
6. Ortiz de Zárate-San Agustín, Amaia; Larreina-Zerain, Marixa; Aldeano-Merchán, Leire and Murua-Navarro. Flora. Trastorno mental grave de larga evolución. *Ámsterdam; Barcelona: Elsevier-Masson*, 2010.n ISBN: 8445815466
7. World Health Organization (WHO). *International Statistical Classification of diseases and related health problems: Tenth revision (2nd Ed)*.
8. Rose, S. O., & Hawkins, J. (1976). Decision to Admit to a Veterans Administration Hospital. *Archives of General Psychiatry*, 91343(34), 418–421.
9. Dell'Acqua, G., Norcio, B., De Girolamo, G., Barbato, A., Bracco, R., Gaddini, A., Miglio, R., Morosini, P.,






- Picardi, A., Rossi, E., Rucci, P., & Santone, G. (2007). Characteristics and activities of public psychiatric inpatient facilities: A national survey in Italy | Caratteristiche e attività delle strutture di ricovero per pazienti psichiatrici acuti: I risultati dell'indagine nazionale "Progres- Acuti." *Italian Journal of Psychopathology*, 13(1), 26–39.
10. Alvizo-García PG. (2021) Factores asociados al fenómeno de puerta giratoria en pacientes con trastornos psicóticos en hospital del noreste de México durante el periodo 2018-2020. Tesis de grado Psiquiatría. Tecnológico de Monterrey. Disponible: <https://repositorio.tec.mx/handle/11285/643633>
11. B.J. Deacon. The biomedical model of mental disorder: A critical analysis of its validity, utility, and effects on psychotherapy research. *Clin Psychol Rev.*, 33 (2013)
12. Sukut, O., & Ayhan Balik, C. H. (2021). The impact of COVID-19 pandemic on people with severe mental illness. *Perspectives in Psychiatric Care*, 57(2), 953–956.  
<https://doi.org/10.1111/ppc.12618>
13. E. Stengel. Classification of mental disorders. *Bull World Health Organ.*, 21 (1959)
14. L.A. Clark, B. Cuthbert, R. Lewis-Fernández, W.E. Narrow, G.M. Reed. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest J Am Psychol Soc.*, 18 (2017)



## PREVALENCIA DE NOMOFOBIA EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UPTC

2023

### Prevalence of nomophobia in UPTC medical students 2023

Charry Jiménez, L<sup>1</sup>  Médico interno  
Rodríguez Duque M.<sup>2</sup>  Médico interno  
Oviedo-Delgado L<sup>3</sup>  Médico interno  
Quintana-Jaimes A<sup>4</sup>  Médico interno  
Vargas-Rodríguez L<sup>5</sup>  Médico, epidemiólogo

#### Artículo original

**Recibido:** 1 de marzo,  
2024

**Aceptado:** 28 de abril  
de 2024

**Publicado** 10 julio  
2024

 10.19053/uptc.2744953X.18344



#### Como citar este artículo:

Charry, L., Rodríguez, M., Oviedo, L., Quintana, A., Vargas, L. Prevalencia de nomofobia en estudiantes de medicina de la UPTC 2023. Salud y Sociedad UPTC Volumen 9 Número 1. 2024

<sup>1</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, lina.charry@uptc.edu.co

<sup>2</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia \*Autor en correspondencia: mariapaularodriguezd@gmail.com

<sup>3</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, ludy.oviedo@uptc.edu.co

<sup>4</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, myriam.quintana@uptc.edu.co

<sup>5</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, lejovalo@gmail.com

## RESUMEN

**Introducción:** en los últimos años, el uso masivo e inadecuado de los teléfonos móviles está ocasionado un aumento considerable en el número de problemas mentales relacionados a la tecnología. **Objetivo:** estimar la prevalencia de nomofobia por medio del cuestionario de Nomofobia (NMP-Q) (2015), en estudiantes de medicina del área clínica de la UPTC. **Metodología:** estudio observacional, descriptivo de corte transversal. **Población:** sujetos entre 18 y 26 años de edad que estudian medicina en la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia; muestra no probabilística, secuencial por conveniencia. Se utilizó la versión adaptada al español de la Escala de Nomofobia (NMP-Q), compuesta por 20 ítems. **Resultados:** prevalencia significativamente mayor de nomofobia con niveles de leve 20,0%; Nomofobia moderada 70,0% y nomofobia severa 10,0%. Se encuentra una mayor prevalencia de nomofobia severa en el sexo femenino. **Conclusiones:** Estos hallazgos revelan una problemática que afecta a la totalidad (100%) de la población estudiantil de este estudio, compuesta por jóvenes adultos. Al contrastar estos resultados con investigaciones previas, se destaca una prevalencia significativamente mayor de nomofobia en comparación con estudios que informan que el 70.76% de la población adulta en general se ve afectada por esta fobia. Es pertinente señalar que esto podría tener un impacto sustancial en diversas funciones cognitivas, en los hábitos de estudio e incluso en la salud mental de los estudiantes. Se sugiere continuar con investigaciones adicionales relacionadas con esta temática, ampliando la muestra de estudiantes, y buscando la implementación de estrategias diseñadas para abordar eficazmente esta fobia característica de la era moderna.

**PALABRAS CLAVE:** Estudiantes de Medicina, Adicción a la tecnología, Salud Mental

## ABSTRACT

**Introduction:** in recent years, the massive and inappropriate use of mobile phones has caused a considerable increase in the number of mental problems related to technology. **Objective:** assess the prevalence of nomophobia through the Nomophobia Questionnaire (NMP-

Q) (2015), in medical students at the clinical area of the Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. **Methodology:** observational, descriptive cross-sectional study. Population were subjects between 18 and 26 years of age studying medicine at the Pedagogical and Technological University of Colombia; sample: non-probabilistic, sequential by convenience. The Spanish-adapted version of the Nomophobia Scale (NMP-Q) was used, composed of 20 items. **Results:** significantly higher prevalence of nomophobia with levels of mild 20.0%; Moderate nomophobia 70.0% and severe nomophobia 10.0%. A higher prevalence of severe nomophobia is found in females. **Conclusions:** These findings reveal a problem that affects all the student's sample (100%) of this study, made up of young adults. Contrasting these results with previous research highlights a significantly higher prevalence of nomophobia compared to studies that report that 70.76% of the general adult population is affected by this phobia. It is pertinent to note that this could have a substantial impact on various cognitive functions, study habits and even the mental health of students. **Conclusion:** It is suggested to continue with additional research related to this topic, expanding the sample of students, and seeking the implementation of strategies designed to effectively address this phobia characteristic of the modern era.

**KEYWORDS:** Medical Students, Technology Addiction, Mental Health

## INTRODUCCIÓN

En la era digital actual, se estima que alrededor de 6,400 millones de personas en el mundo son propietarias de un teléfono inteligente, y la mayoría de ellas inician su día revisándolo, utilizando el dispositivo durante un promedio de 3 a 4 horas diarias (1). Estos aparatos electrónicos constantemente ofrecen servicios que atraen al público, sobre todo el más joven, por sus múltiples funciones, entre ellas el acceso a internet, que puede llegar a generar con

facilidad una dependencia hacia ellos e impacto en su vida cotidiana (2).

Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado el uso excesivo de internet y teléfonos móviles como un creciente problema de salud pública. Este uso intensivo ha dado lugar a la aparición de la nomofobia, un temor irracional a salir de casa sin el teléfono móvil, así como al fenómeno denominado "fear of missing out" (FoMo), que genera

malestar psicológico al observar que otros disfrutaban de actividades agradables a través de plataformas digitales. Estos problemas tienen un impacto negativo en la salud física, mental y en las relaciones sociales de las personas (3).

A nivel global, se ha observado que la nomofobia de moderada a grave afecta al 70.76% de la población adulta en general, con un 20.81% en la categoría de nomofobia grave, siendo los universitarios el grupo más afectado con una prevalencia del 25.46% (4).

En el ámbito regional, específicamente en Latinoamérica, se han registrado índices de nomofobia del 56% en Paraguay y del 70% en Perú, en muestras conformadas por estudiantes universitarios. Además, en un estudio realizado en estudiantes de ciencias médicas en Cuba en 2021, se identificó la presencia de nomofobia en un 51.5% de los participantes, con un 6.9% presentando un nivel grave de la misma. Se destaca el hecho de que las mujeres exhibieron la prevalencia más elevada de nomofobia llegando al 70.8% (5).

En 2014, en Colombia, se registraron un total de 55.3 millones de líneas activas de telefonía móvil, según datos proporcionados

por el Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (MinTIC). Además, un estudio de Consumo Digital realizado por el MinTIC en 2012 reveló que aproximadamente el 42% de la población colombiana, con edades comprendidas entre los 15 y 55 años, poseía un teléfono celular en 28 ciudades del país. En un estudio que involucró a 552 estudiantes de Psicología de la Universidad Minuto de Dios en Bucaramanga, se identificó que un 37% de los participantes presentaba factores predisponentes que podrían aumentar la propensión al desarrollo de la nomofobia. Además, se observó que el 51% de los estudiantes encuestados utilizaba su teléfono celular durante más de 7 horas al día, y un 44% consideraba que el uso del celular era esencial para experimentar satisfacción (6).

En particular, entre la población estudiantil de medicina, es común encontrar la posesión de un teléfono inteligente que se utiliza a diario, con el fin de mantenerse en contacto con el mundo. Esto puede llevar a que algunos de ellos desarrollen una adicción o dependencia hacia su uso. Es importante destacar que esta adicción, al igual que cualquier otra, tiene el potencial de afectar profundamente la vida de quienes la



padecen. Por lo tanto, resulta fundamental el grupo de estudiantes de Medicina de la UPTC, con el objetivo de obtener una comprensión más precisa de esta condición y determinar los factores que están relacionados con su desarrollo (7).

## **METODOLOGIA**

Se diseñó un estudio observacional. Descriptivo de corte transversal. Como población se consideró a las personas mayores de 18 y menores de 27 años, matriculados en los semestres VI a XI del programa de Medicina de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Por ser un estudio de carácter exploratorio, Mediante muestreo no probabilístico, secuencial por conveniencia se ensambló una muestra de 50 estudiantes, equivalente al 20% de la población total de 250 estudiantes, con confiabilidad del 90% y precisión del 10%. Como fuentes de información se elaboró un cuestionario corto conteniendo información general de tipo sociodemográfico, y para medir el grado de Nomofobia se utilizó la escala de Nomofobia (NMP-Q o Nomophobia Questionaire), compuesta por 20 ítems, se llevará a cabo utilizando la versión adaptada al español por González-Cabrera et al., la cual fue desarrollada a partir de 306 muestras y se sometió al método de traducción-retroalimentación a través de dos traductores. Es

investigar la prevalencia de la nomofobia en importante destacar que esta versión ha sido validada previamente . La forma de estratificación del resultado de la escala es la siguiente (8):

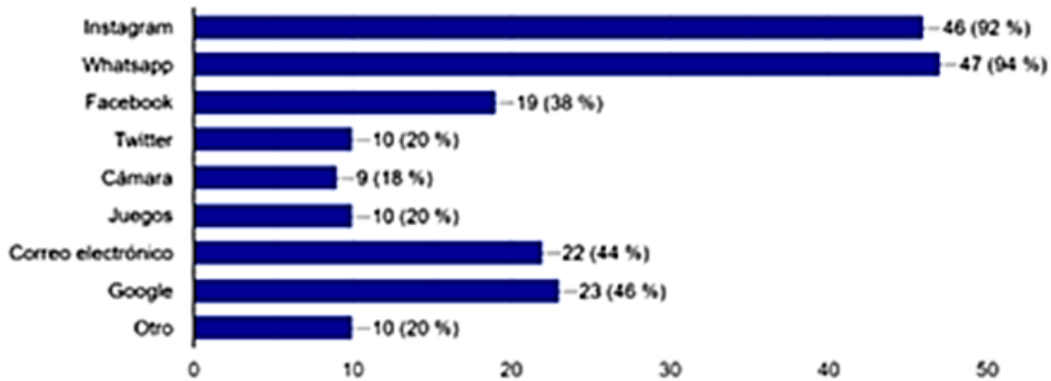
- Puntuación de NMP-Q de 20: Ausencia de nomofobia.
- Puntuación NMP-Q superior a 20 e inferior a 60: Nivel leve de nomofobia.
- Puntuación NMP-Q mayor o igual a 60 y menor a 100: Nivel moderado de nomofobia.
- Puntuación NMP-Q mayor o igual a 100: Nomofobia severa.

Acorde con la resolución 8430 de 1993, la presente investigación se clasificó como sin riesgo; La recolección de los datos se realizó mediante formato online bajo confidencialidad y previo consentimiento informado, garantizando absoluta confidencialidad y compromiso de que los datos obtenidos se utilizarán únicamente por los investigadores, como parte del desarrollo del proyecto.

## **RESULTADOS**

Caracterización de la muestra: promedio de edad 21,3 años, con rango 18-30; 72,0% de sexo masculino; 96,0% de estrato socioeconómico 3 o menor. En la gráfica 1 se muestran las aplicaciones más empleadas por los estudiantes.

Gráfica 1. Aplicaciones móviles que más utiliza

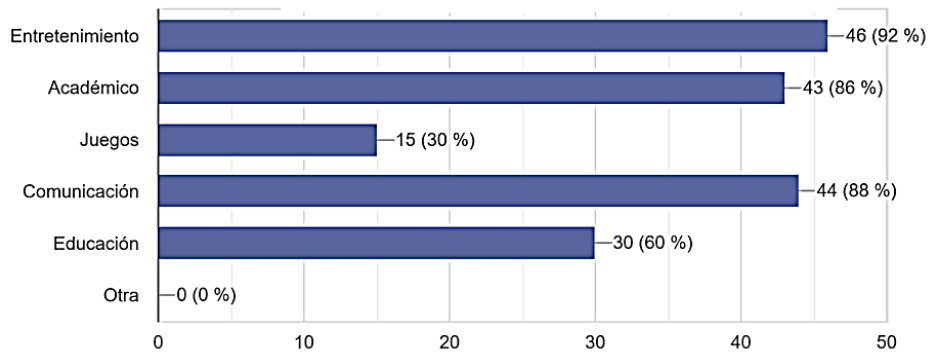


Otro indicador importante es el de la estimación del uso de varias aplicaciones por cada estudiante, el cual implica un mayor tiempo de empleo del celular; es por eso que vale la pena mencionar que el 64% de los estudiantes usan de 3 a 5 aplicaciones, llegando el 18% de ellos a un uso de entre 6 y 7 de las mismas.

Las razones que mueven a los estudiantes al uso del dispositivo móvil, en primer lugar que es una herramienta pertinente para los propósitos académicos, pues el 86% de los estudiantes lo utilizan para consultas relacionadas con el cumplimiento de sus deberes académicos y el 60% para el autoaprendizaje; por otra parte, también se destaca el celular como un

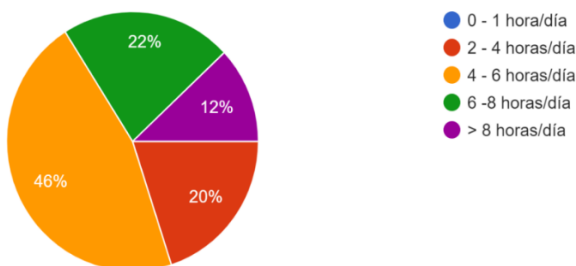
medio de preferencia para el entretenimiento, en vista de que el 92% de los participantes lo usan ya sea para revisar sus redes sociales, jugar o buscar diversos contenidos en internet; finalmente, una de las razones más relevantes en las que radica la utilidad del celular, reside en que, al ser una necesidad para el ser humano mantenerse en comunicación, contribuye como herramienta indispensable para coordinar todas nuestras actividades en el contexto de los grupos académicos o familiares, dado que el 88% de los encuestados lo emplea para comunicarse y organizarse, objetivo que está relacionado a la mayoría de las aplicaciones que utilizan los estudiantes. (Gráfica 2)

**GRAFICA 2.** Finalidad/objetivo del uso del dispositivo móvil



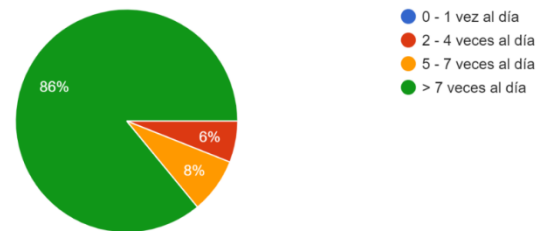
Del 100% de estudiantes, el 46% dedica de 4 a 6 horas diarias al uso del teléfono móvil, el 22% de 6 a 8 horas diarias, el 20% de 2 a 4 horas diarias y el 12% más de 8 horas diarias. Dichos porcentajes son alarmantes, dado que el 80% de los estudiantes que también dedican su tiempo a aprender en clínicas en la UPTC utilizan su dispositivo móvil más de 4 horas al día, cifra que los ubica sobre el porcentaje de población estudiantil a nivel mundial que usa el dispositivo durante un promedio de 3 a 4 horas diarias innecesariamente. (Gráfica 3)

**Gráfica 3.** Tiempo de uso del teléfono móvil durante el día

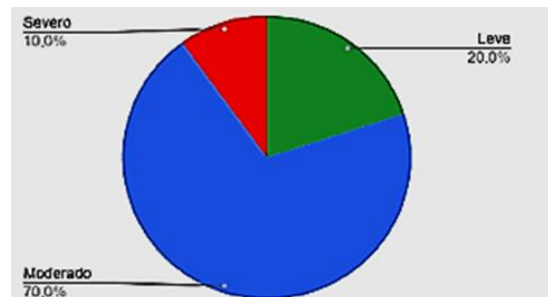


Un 86% utiliza el móvil más de 7 veces al día, el 8% de 5 a 7 veces diarios y el 6% lo usa de 2 a 4 veces al día. Por lo que podemos suponer, que la mayoría de los estudiantes han desarrollado dependencia a su teléfono móvil. (Gráfica 4)

**Gráfica 4.** Número de veces que utiliza el teléfono móvil durante el día



A continuación, se presentan los resultados de la encuesta NMP-Q, (Gráfica 5)



**Fig. 5 - Nivel de Nomofobia en la Población Estudiada**

Como resultado, se determinó que el nivel preponderante de nomofobia fue el moderado, con un 70%. En segundo lugar, se identificó el nivel leve, con un 20%, seguido por el nivel severo en tercer puesto, con un 10%. Notablemente, ningún estudiante presentó la ausencia de nomofobia, es decir, un puntaje NMP-Q igual o menor a 20. En las mujeres, se encontró nomofobia severa en el 13,9%, moderada en 63,9% y leve en 22,2%; en los hombres no hubo casos de nomofobia severa, mientras que moderada se encontró en 85,7% y leve en 14,3%.

## DISCUSIÓN

Al contrastar este resultado, que reporta 100% de algún grado de nomofobia, con investigaciones previas, se destaca una prevalencia significativamente mayor en comparación con estudios que informan que el 70.76% de la población adulta en general se ve afectada por esta fobia. Es pertinente señalar que esto podría tener un impacto sustancial en diversas funciones cognitivas, en los hábitos de estudio e incluso en la salud mental de los estudiantes. En la adicción, dominaría una pauta de uso constante y excesivo del móvil, que irían en aumento, y que produciría abstinencia si la persona se viera privada de usar el móvil, mientras que en el abuso hablamos tan solo

de un problema de autorregulación que puede ser o no puerta de entrada a una adicción. El diagnóstico de la nomofobia se basa en varios elementos clave: En primer lugar, los signos y síntomas típicos de la nomofobia, que incluyen ansiedad, alteraciones respiratorias, temblores, sudoración, agitación, desorientación y taquicardia (9).

Es fundamental destacar que la nomofobia ha sido oficialmente reconocida y evaluada en manuales de diagnóstico de trastornos mentales. Ha sido incorporada en el DSM-V (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales), que se considera el estándar para la evaluación de condiciones psicológicas. El proceso de diagnóstico de la nomofobia se basa en criterios similares a los utilizados para evaluar la dependencia en la Clasificación Internacional de Enfermedades (10), (CIE-10).

En una revisión sistemática que abarcó dieciséis estudios, se identificó una correlación positiva y significativa ( $r=0.56$ , IC 95%: 0.38-0.75) entre nomofobia y el insomnio. Para evaluar esta relación, los investigadores utilizaron principalmente el Índice de Severidad del Insomnio (ISI), una

escala que mide la gravedad del insomnio, y también mencionaron el uso de la Escala Libanesa de Insomnio (LIS-18). Además, se observaron asociaciones significativas y positivas entre la nomofobia y la ansiedad, con un coeficiente de correlación de 0.31 (IC95%: 0.25-0.38), así como una asociación positiva significativa entre la nomofobia y la adicción a los teléfonos inteligentes, con un  $r$  de 0.39 (IC 95%: 0.04-0.75). Estos hallazgos resaltan la estrecha relación entre la nomofobia y la salud mental, especialmente en términos de ansiedad, adicción a los teléfonos inteligentes y problemas de sueño ; además, se ha observado una asociación con patrones dietéticos menos saludables, que inclinan hacia la preferencia por alimentos menos nutritivos (11).

Otro estudio ha evaluó si la edad, el género y los hábitos alimentarios estaban asociados con niveles de nomofobia. Se empleó un enfoque correlacional y se administró el Cuestionario de Nomofobia a 1743 estudiantes de 12 a 20 años. Los resultados indicaron que la nomofobia tenía un impacto significativo en los hábitos alimentarios, especialmente en aquellos estudiantes que percibían que el uso del teléfono móvil afectaba su dieta, en su mayoría mujeres. A pesar de esto, se

reconocieron limitaciones en el estudio y se sugirió que este representaba un primer paso hacia la comprensión de la relación entre la nomofobia y los hábitos alimentarios en jóvenes, subrayando la necesidad de futuras investigaciones

En el estudio de Schwaiger E. y Tahir R., se halló una correlación negativa débil pero constante entre la nomofobia y la inteligencia fluida medida a través del test de Raven. La atracción automática de atención causada por los teléfonos afecta la cognición de la persona tanto cuando está presente como cuando no. Según Cattell la inteligencia fluida es necesaria para el pensamiento crítico y creativo al igual que para la resolución de problemas y la inteligencia cristalizada. También encontraron que la nomofobia impacta en la atención simple y en la inhibición (atención compleja) (12).

En cuanto a las diferencias de género, los resultados fueron mixtos, ya que 24 estudios encontraron una mayor prevalencia en mujeres y 8 en hombres. Estos resultados no parecen relacionarse con diferencias culturales, ya que se encontraron patrones similares en distintos países. Un estudio con gemelos turcos también mostró una mayor

afectación en mujeres, sugiriendo que, a pesar de inconsistencias, las mujeres parecen ser más susceptibles (2). En lo que tiene que ver con la edad, la relación con la nomofobia es controvertida debido a las diferencias entre los estudios, como los parámetros utilizados. Aunque en la mayoría de los resultados se observó que las personas más jóvenes eran las más afectadas, algunos estudios arrojaron resultados mixtos o no encontraron diferencias significativas según la edad (2).

El perfil de un nomofóbico suele ser el de un adolescente, por un lado, porque son nativos digitales y por otro, porque en esta etapa de la vida el ser humano se vuelve dependiente de los demás y ante la necesidad de ser aceptado mantiene una conexión continua con las personas por medio de los teléfonos (13). Es más común en el sexo femenino debido a que la estructura cerebral de las mujeres hace que tengan más facilidad para comunicar y más necesidad afectiva que los hombres. Otro rasgo de la persona nomofóbica es la falta de seguridad en sí mismo, ya que, si se encuentran fuera de casa sin el teléfono, se siente vulnerable, aislado y solitario, además de presentar baja autoestima y aceptación a su persona, preocupándose por la opinión que tienen hacia ellos (14).

Aunque las experiencias son limitadas, se han descrito medidas terapéuticas como las técnicas de counselling, las cuales, a través de relatos y vídeos proporcionan parábolas, opiniones o imágenes que fomentan un autoconcepto más positivo y mejoran la autoestima de personas que padecen nomofobia, impulsando así, modificaciones en su comportamiento. Por otra parte, se ha propuesto utilizar apps como Quality Time, Break Free, Unplug, AppDetox (gratuita) y Blacklist para reducir la nomofobia. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para avalar su efectividad, si bien puede ser una vía prometedora. La terapia enfatiza tanto el abandono como la reducción del uso, siendo al parecer el segundo el camino más realista. Además, ser consciente de las emociones que nos llevan a consultar el teléfono es un factor importante, así como saber identificar qué usos no son tan útiles o saludables para mantener las conductas dentro de límites adecuados. En cuanto a enfoques exclusivos de nomofobia se proponen niveles para actuar (valores y educación, ayuda psicológica individual y servicios de salud mental), también se ha propuesto un modelo de tratamiento psicológico llamado “Siete días mágicos” con diversas actividades orientadas a concienciar a los participantes

de las consecuencias negativas del uso excesivo del teléfono móvil, y a inducir cambios en el comportamiento y el pensamiento del participante, y las "desintoxicaciones digitales", ya sea en retiros o en centros especializados es otra vía propuesta (15).

## CONCLUSIONES

Estos hallazgos revelan una problemática que afecta a la totalidad (100%) de la población estudiantil de este estudio, compuesta por jóvenes adultos. Al contrastar estos resultados con investigaciones previas, se destaca una prevalencia significativamente mayor de nomofobia en comparación con estudios que informan que el 70.76% de la población adulta en general se ve afectada por esta fobia. Es pertinente señalar que esto podría tener un impacto sustancial en diversas funciones cognitivas, en los hábitos de estudio e incluso en la salud mental de los estudiantes.

En consecuencia, se sugiere continuar con investigaciones adicionales relacionadas con esta temática, ampliando la muestra de estudiantes, y buscando la implementación de estrategias diseñadas para abordar eficazmente esta fobia

característica de la era moderna. Se destaca que se podrían proponer mecanismos de detección temprana en servicios de salud, padres, cuidadores y en nuestro medio, los cuales permitan una intervención efectiva realizable en etapas clave de desarrollo para minimizar los efectos de progresión a severidad de esta condición clínica. De igual forma, consideramos que la valoración por Neuropediatría y Psiquiatría debe llegar al 100% de los participantes para que asimismo pueda darse el tratamiento oportuno enfocado en el diagnóstico certero de los pacientes.

De igual forma, consideramos relevante mencionar que el archivo físico dificulta en gran medida la selección y filtración de los datos los pacientes pertenecientes al Instituto de Rehabilitación para la Primera Infancia-Comfaboy y que la institución se beneficiaría de un software que permita disponer de la información, igualmente, se considera pertinente que todos los usuarios cuenten con toda la misma información relevante debidamente diligenciada en su historia clínica, es decir, estandarizar la historia y los datos a llenar, lo cual permitirá en futuros y eventuales estudios obtener más amplia y precisa información.



## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los docentes y comunidad uptecista que colaboró con el presente estudio.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIONES

Declaramos que todos los autores:

1. Han participado en la concepción y diseño del manuscrito, como también en la adquisición y en el análisis e interpretación de los datos del trabajo.
2. Han colaborado en la redacción del texto y en sus revisiones.
3. Han aprobado la versión que finalmente será publicada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu JCJ, Ellis DA. Editorial: Eating in the Age of Smartphones: The Good, the Bad, and the Neutral. *Front Psychol.* 2021 Dec

- 6;12:796899. doi: 10.3389/fpsyg.2021.796899. PMID: 34938246; PMCID: PMC8685243.
2. León Mejía A , et al. Una revisión sistemática sobre la prevalencia de la nomofobia: resultados a la vista y directrices estándar para futuras investigaciones. *PLOS ONE.*2021.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250509>
3. Antoni Aguiló P, Sánchez F, Pareja-Bezares A. Uso del Teléfono Móvil, Estilo de Vida y Bienestar Psicológico en Estudiantes Universitarios [Internet]. 2022. Disponible en: <https://documentacion.fundacionmapfre.org/documentacion/publico/es/media/group/1117134.do>
4. Humood A, Altooq N, Altamimi A, Almoosawi H, Alzafiri M, Bragazzi NL, Jahrami H. The Prevalence of Nomophobia by Population and by Research Tool: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Psych.* 2021;3(2):249–258. doi: 10.3390/psych3020019
5. Martínez-Hernández N, de-León-Ramírez L, Profet-Naranjo A. Nivel de nomofobia en universitarios cubanos. *Progaleño* [revista en

- Internet]. 2023 [citado 23 Sep 2023]; 6 (1) :[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/article/view/407>
6. Almeida O, Moreno J, Hapuc K, Duarte E, Silva CA. Identificación de la relación existente entre los factores predisponentes y mantenedores en la presencia de nomofobia en los estudiantes de Psicología vinculados a la Corporación Universitaria Minuto de Dios, Bucaramanga. *Revista Boletín, REDIPE*. 2018;7(10):216-234. Disponible en: <https://revista.redipe.org/index.php/1/article/view/593/564>
  7. González-Cabrera J, León-Mejía A, Calvete E, Pérez-Sancho C. Adaptación al español del Cuestionario Nomophobia Questionnaire (NMP-Q) en una Muestra de Adolescentes. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 2017;45(4):137–144. pmd:28745386
  8. Yildirim C. Exploración de las dimensiones de la nomofobia: desarrollo y validación de un cuestionario utilizando métodos de investigación mixtos. Universidad del Estado de Iowa; 2014.
  9. Augner C, Hacker GW. Association between problematic mobile phone use and psychological parameters in young adults. *Int J Public Health*. 2012; 57(2): 437-41.
  10. Daraj LR, AlGhareeb M, Almutawa YM, Trabelsi K, Jahrami H. Revisión sistemática y metanálisis de los coeficientes de correlación entre nomofobia y ansiedad, adicción a los teléfonos inteligentes y síntomas de insomnio. *Salud* 2023;11:2066. <https://doi.org/10.3390/healthcare11142066>.
  11. Fulkerson J.A., A Loth K., Bruening M., Berge J.M., Eisenberg M.E., Neumark-Sztainer D. Time 2 tlk 2nite: Use of electronic media by adolescents during family meals and associations with demographic characteristics, family characteristics, and foods served. *J. Acad. Nutr. Diet*. 2013;114:1053–1058. doi:10.1016/j.jand.2013.10.015.
  12. Schwaiger, E. y Tahir, R. (2022). El impacto de la nomofobia y la presencia de teléfonos inteligentes en la inteligencia y la atención fluidas. *Ciberpsicología: Revista de investigación psicosocial sobre el*

- ciberespacio , 16 (1), artículo 5.  
<https://doi.org/10.5817/CP2022-1-5>
13. Smetaniuk P. A preliminary investigation into the prevalence and prediction of problematic cell phone use. *J Behav Addict.* 2014; 3(1): 41-53.
  14. Oto E, Barrero L, Arezes A, Barrena N, Barrena S, Bonilla A. Nomofobia, artículo monográfico. *Revista sanitaria de investigación*, 2022. Disponible [en línea]: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/nomofobia-articulo-monografico/>
  15. León Mejía A. Nomofobia: Revisión de la literatura y desarrollo de la versión española del Nomophobia Questionnaire (NMP-Q). Universidad de Salamanca. Septiembre, 2021. Disponible [en línea]: <https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/149382/Le%C3%B3nMej%C3%ADaAC.pdf?sequence=1&isAllowed=y>



## CONSUMO DE GUARAPO Y DEPENDENCIA ALCOHÓLICA EN LA VEREDA MONJAS BAJO, MONIQUIRÁ-BOYACÁ 2023

Guarapo consumption and alcohol dependence in the Monjas Bajo village,  
Moniquirá-Boyacá 2023

Leidy J. Giraldo S.<sup>1</sup>  Médico Interno.

Karen P. Barrios M<sup>2</sup>  Médico Interno.

Jesús D. Araujo M.<sup>3</sup>  Médico Interno.

Juan C. Abril P.<sup>4</sup>  Médico Interno.

### Artículo original

**Recibido:** 3 de marzo,  
2024

**Aceptado:** 12 abril de  
2024

**Publicado** 15 julio  
2024

 10.19053/uptc.2744953X.18214



### Como citar este artículo:

Giraldo, L., Barrios, K., Araujo, J., Abril, J. Consumo de guarapo y dependencia alcohólica en la vereda monjas bajo, Moniquirá-Boyacá 2023. Salud y Sociedad UPTC Volumen 9 Número 1. 2024

<sup>1</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, leidygiraldo78@hotmail.com

<sup>2</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, karenbmed11@gmail.com

<sup>3</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, \*Autor en correspondencia: jesus.araujo@uptc.edu.co

<sup>4</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, camilo.75.my@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar los patrones de consumo y determinantes que se relacionan directamente con la ingesta de una bebida fermentada, el guarapo, en una muestra extraída de la población rural del municipio de Moniquirá, Boyacá. Así como la posible dependencia alcohólica relacionada con este consumo. **Metodología:** Se utilizaron dos instrumentos: una ficha de encuesta compuesta de 11 ítems para caracterizar la población y el cuestionario AUDIT. Mediante muestreo secuencial por conveniencia, se entrevistó a 30 personas directamente en el territorio. **Resultados:** edad promedio de 56,43 años; 80% de sexo masculino; la totalidad de las personas encuestadas clasifica en estrato socioeconómico bajo; 96,6 % tiene una escolaridad deficiente con estudios inferiores a la básica secundaria; 63,33% iniciaron a consumir guarapo en una edad comprendida entre los 10 a 15 años; 80% de las personas encuestadas consumen 60 o más litros de guarapo mensualmente; una persona (3.3%) ha presentado lagunas de manera frecuente; 80% de los encuestados deja fermentar el guarapo 8 días o más y un 59,3 presentan riesgo medio y alto de dependencia alcohólica. **Conclusiones:** Dentro de los factores de riesgo identificados se encuentran: sexo masculino, bajo estrato socioeconómico, baja escolaridad, ser agricultor como ocupación y la tradición generacional de consumo como base para propiciar este estilo de vida en la población rural de Moniquirá. De igual manera los resultados del AUDIT mostraron un porcentaje de 59,9 para riesgo medio y alto, muestran que el guarapo es una bebida que podría estar contribuyendo a la consolidación de la dependencia alcohólica presente en la comunidad.

**PALABRAS CLAVE:** Bebida fermentada; Abuso de alcohol; Cirrosis Hepática Alcohólica;

Efectos tóxicos

## ABSTRACT

**Objective:** to recognize some of the consumption patterns and determinants that are directly related to the intake of a fermented drink, guarapo, in a sample drawn from the rural population of the municipality of Moniquirá, Boyacá. As well as the possible alcohol dependence related to this consumption. **Methodology:** Two instruments were used: a survey form composed of 11 items to characterize the population and the AUDIT questionnaire. Through sequential

convenience sampling, 30 people were interviewed directly in the territory. **Results:** average age of 56.43 years; 80% male; All of the people surveyed classify themselves as being in the low socioeconomic stratum; 96.6% have poor schooling with studies less than basic secondary school; 63.33% started consuming guarapo at an age between 10 and 15 years; 80% of the people surveyed consume 60 or more liters of guarapo monthly; one person (3.3%) has frequently presented gaps; 80% of those surveyed let the guarapo ferment for 8 days or more and 59.3 had a medium and high risk of alcohol dependence. **Conclusions:** Among the risk factors identified are: male sex, low socioeconomic status, low schooling, being a farmer as an occupation and the generational tradition of consumption as a basis to promote this lifestyle in the rural population of Moniquirá. Likewise, the results of the AUDIT showed a percentage of 59.9 for medium and high risk, showing that guarapo is a drink that could be contributing to the consolidation of alcohol dependence present in the community.

**KEYWORDS:** Fermented Beverages; Alcoholism; Liver Cirrhosis Alcoholic; Toxicity

## INTRODUCCIÓN

El municipio de Moniquirá cuenta con una población de 24.035 habitantes, de los cuales el 45,8% se encuentran en el casco urbano y 54,2% en el área rural. Su actividad económica se basa en la agricultura principalmente con cultivos de caña de azúcar, café y maíz. El consumo de guarapo de los moniquireños no solamente hace parte de su cultura y tradición, también conforma una manera de establecer relaciones interpersonales (1). La denominación guarapo, vinculada a hogares campesinos; se refiere una bebida fermentada preparada a partir de

miel de caña o de panela. El guarapo se preparara disolviendo la miel o panela en una vasija, generalmente de barro con agua y procurando su fermentación mediante un tipo de levadura que se conoce como «cunchos», «zupias» o «madres», que es generalmente compartida entre los campesinos, ya que sin esta la fermentación no se produce ya que ella permite el fermento al cabo de muy pocas horas. El guarapo, es tenido en cuenta como bebida imprescindible en las faenas de laboreo, que requieren de un suplemento energético para el desgaste físico en largas jornadas que van de sol a sol (2).

De su bajo costo y la costumbre de ser suministrado por los patronos, parece nacer el vínculo actual del consumo de guarapo con el laboreo en el campo, ya que aún en la actualidad, se ve que muchos trabajadores exigen como parte remunerativa, que se les proporcione guarapo; y de ser cierta esta relación, evidencia la fuerza que ha tenido esta costumbre en ese entonces y que perdura en nuestras comunidades agrarias.

Si bien no existen estudios detallados que brinden información sobre las prevalencias de consumo de guarapo en Colombia, una primera aproximación, de tipo empírico fue proporcionada en el II Congreso Nacional de Medicina, celebrado en 1913, en el cual el profesor Luis Cuervo Márquez estimó una prevalencia de 16,9% en población general, sobre la base de consumo de 150.000 litros diarios de guarapo (3).

En la evaluación etiológica general referida al consumo humano de alcohol, la literatura médica identifica los principales factores que influyen: edad, sexo, circunstancias familiares y el estatus socioeconómico. Si bien no existe

un único factor de riesgo dominante, cuantos más factores vulnerables converjan en una persona más probable será que desarrolle problemas relacionados con el alcohol como consecuencia de su consumo. Se estima que en el mundo hay 237 millones de hombres y 46 millones de mujeres que padecen trastornos por consumo de alcohol. A nivel colectivo los factores relacionados son; el desarrollo económico, la cultura, las normas sociales, la disponibilidad de alcohol y la aplicación de políticas sobre el alcohol y medidas para velar por su cumplimiento.

Los efectos adversos para la salud y los daños que producen determinados niveles y pautas de consumo de alcohol son mayores en las sociedades más pobres. El efecto del consumo de alcohol en lo crónico y agudo está determinado en gran medida por el volumen total del alcohol consumido y la pauta de consumo; son especialmente dañinas las pautas asociadas con episodios de consumo abusivo de alcohol (4).

El consumo abusivo de alcohol afecta a todo el organismo. El sexo, la edad y las características biológicas del



consumidor determinan el grado de riesgo al que se expone cuando consume. Los resultados de investigaciones en adolescentes muestran el daño neuronal secundario por consumo de alcohol en edades tempranas, presentando alteraciones de la conducta, de la memoria y de los procesos relacionados con el aprendizaje. Algunos estudios neuroanatómicos señalan que el alcohol puede alterar la estructura y la función del Sistema Nervioso Central (SNC) de manera significativa provocando deterioro neuropsicológico (5).

La enfermedad hepática alcohólica es una entidad asociada al consumo excesivo y crónico de alcohol caracterizada por anomalías celulares y tisulares que se traducen en daño agudo (hepatitis alcohólica) o crónico (fibrosis, cirrosis, cáncer hepatocelular), teniendo con significativo impacto en general. El alcohol se metaboliza principalmente en el hígado generando metabolitos tóxicos como el acetaldehído y especies reactivas de oxígeno. A nivel intestinal el consumo de alcohol puede producir disbiosis y alteración de la permeabilidad intestinal, promoviendo la translocación de productos bacterianos y desencadenando

la producción de citosina proinflamatoria en el hígado, lo cual perpetúa la inflamación local durante la evolución de la enfermedad hepática alcohólica (6).

Se ha evidenciado que el consumo de alcohol en Boyacá es un problema de salud pública; en la Encuesta Nacional de Consumo de sustancias Psicoactivas realizada por el DANE en 2019, este departamento ocupó el primer lugar a nivel nacional con una prevalencia de vida de 92.9% en la población de 12 a 65 años de edad. Sin embargo no se encontró literatura con información específica sobre el consumo de guarapo en el departamento de Boyacá, por lo cual se considera necesario realizar un trabajo de investigación donde se documenten las características y variables asociadas al consumo de esta bebida; en consecuencia el objetivo de este estudio fue Identificar los patrones de consumo y determinantes que se relacionan directamente con la ingesta de una bebida fermentada, el guarapo, en una muestra extraída de la población rural del municipio de Moniquirá, Boyacá, así como la posible dependencia alcohólica relacionada con este consumo.

## **METODOLOGÍA**

### **Materiales y métodos**

Se diseñó un estudio observacional de corte transversal; la población se definió como habitantes de la vereda Monjas, área rural del municipio de Moniquirá. Mediante muestreo secuencial por conveniencia se reclutó a 30 sujetos que accedieron a participar en el estudio y cumplieron con los criterios de inclusión.

La captura de datos se realizó mediante la aplicación en entrevista semiestructurada de un cuestionario de 11 ítems sobre aspectos sociodemográficos y además el instrumento AUDIT, escala validada en Boyacá, diseñada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1982 publicado en 1989 y actualizado en 1992, y fue desarrollado para identificar el riesgo de consumo excesivo de alcohol (7).

Aspectos éticos: Según la resolución No. 8430 de 1993 emitida por el Ministerio de Salud colombiano en su artículo No. 11 esta es una investigación sin riesgo, pues no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada

en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participen en el estudio; solamente se aplicará una encuesta de 13 ítems y el cuestionario AUDIT.

## **RESULTADOS**

Caracterización de la muestra: Edad promedio 56,4 años (SD:12,5; rango 29-75); 80,0% hombres; la casi totalidad de los encuestados clasificados en estrato socioeconómico 1; con escolaridad de primaria o menos 83,34%; 76,7% conviven con pareja estable; Las personas incluidas en el estudio iniciaron a consumir guarapo a una edad promedio de 12,26 años (SD 5,18; Rango 5-30). La edad mínima de inicio de consumo es de 5 años y la edad máxima es de 30 años, con una mediana de 12 años.

En la tabla 1 se muestra la dosis mensual de guarapo que consumen los encuestados; promedio 115,26 litros (SD=67,9; Rango 8-240): se aprecia un consumo diario promedio de más de 3 litros.

**Tabla 1.** Consumo mensual promedio de guarapo en litros. Vereda Monjas Moniquirá 2022

DOSIS MENSUAL LITRO	Frequency	Percent
30 O MENOS	6	20,0%
60 A 120	14	46,66%
150 A 240	10	33,34%
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100,00%</b>

La duración promedio de fermentación del guarapo es de 9,1 días (SD=2,97; Rango 3-15); La mayoría no reporta la ocurrencia recurrente de lagunas alcohólicas (Tabla 2)

**Tabla 2.** Prevalencia de lagunas alcohólicas en un año (autoreporte). Vereda Monjas, Moniquirá 2022

PREVALENCIA LAGUNA AÑO	Frequency	Percent
0	26	86,67%
1	2	6,67%
2	1	3,33%
4	1	3,33%
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100,00%</b>

Al aplicar el cuestionario AUDIT, que puntúa a los participantes de acuerdo a sus respuestas en bajo, medio y alto en lo que concierne al riesgo de dependencia al consumo abusivo de alcohol, encontramos, un 56% tiene un consumo nivel medio (17 participantes) entre

hombres y mujeres, seguido de un consumo de nivel bajo del 36.6% (11 participantes) y solo una persona 3.3% reporta un riesgo alto de consumo excesivo de alcohol. Es visible que un 83% de las mujeres tiene un AUDIT bajo en contraste con los hombres cuyo porcentaje solo es del 29% para un bajo consumo (tabla 3).

**Tabla 3.** Puntuaciones alcanzadas en la escala AUDIT. Vereda Monjas, Moniquirá. 2022

### FRECUENCIA DE PUNTAJES EN EL AUDIT HOMBRES - MUJERES

PUNTOS	Frequency	Percent	CLASIFICACIÓN	PUNTOS	Frequency	Percent	CLASIFICACIÓN
0	3	12,50%	BAJO	0	3	50,00%	BAJO
1	1	4,17%		1	1	16,67%	
6	2	8,33%		2	1	16,67%	
7	1	4,17%		7	1	16,67%	MEDIO
8	6	25,00%	MEDIO	<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>
9	4	16,67%					
10	2	8,33%					
11	1	4,17%					
12	2	8,33%					
16	1	4,17%	ALTO				
20	1	4,17%					
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,00%</b>					

### DISCUSIÓN

En el único estudio registrado en Colombia sobre el contenido etílico del guarapo se encontró en las muestras analizadas tuvieron concentraciones de etanol que variaron entre 0,5% y 6,94%, lo que daría un promedio de 3,0±

1,557mg% (8), gramos en 100 ml. Lo que daría teóricamente 30 gramos por litro.

Extrapolando esta estimación al consumo promedio, aproximadamente 90 gramos/día, equivalente a unas 6 botellas o latas de cerveza. Aunque esta estimación es puramente especulativa, nos permite visualizar cómo el consumo de alcohol es una problemática que afecta a Boyacá y por las mismas razones, al resto de Colombia; dado que para muchas personas, especialmente trabajadores del agro, el guarapo al ser una bebida de origen natural, no es visto como bebida alcohólica, sino sobre todo como el mejor hidratante y refrescante para la ardua labor diaria, de los campesinos.

Siendo los preparados de guarapo una bebida tradicional entre los campesinos de América y Colombia, la tradición de consumo se acentúa en las regiones donde se da el cultivo de la caña de azúcar o en sus proximidades, dado que la fabricación de la panela constituye un importante insumo en el mercado de los campesinos sobre todo en los departamentos de Boyacá y Cundinamarca. Es apetecida por ser una bebida refrescante, a la que se le

atribuyen propiedades nutricionales y vigorizantes; se sabe que su consumo se inicia en la infancia cuando los niños son involucrados en los trabajos agrícolas y continúa por toda la vida, se bebe en grandes volúmenes (9). El aspecto negativo se evidencia en las estadísticas de salud cuando se evidencia el aumento en la frecuencia de casos de cirrosis hepática alcohólica (10).

En relación con el tiempo promedio de fermentación, que en ambientes controlados y recipientes metálicos dura entre 36 y 48 horas (11), un proceso de 8 a 10 días podría establecer una relación directamente proporcional entre el grado de fermentación y el grado de embriaguez. Sin embargo, la forma de elaboración del producto no permite identificar fácilmente el grado de alcohol generado, aunque no es difícil considerar concentraciones superiores al 3,0 mg/Litro.

La cirrosis hepática es una entidad clínica a la que se llega en la etapa final de un proceso secuencial de daño hepático progresivo (12), se describe como una enfermedad degenerativa que ocurre por un estado

avanzado de fibrosis, distorsión de citoarquitectura y formación de nódulos de regeneración (2).

La cirrosis es causa significativa de morbimortalidad, en particular en los registros de pacientes provenientes de los de la hoya del río Suárez y Provincia centro, que acuden a los hospitales de Moniquirá y Tunja en el departamento de Boyacá (13), ligado a diversos problemas sociales (disminución de carga de trabajo, gasto público, entre otros) (3). Además, ha adquirido mayor relevancia al duplicar sus muertes entre 1990 y 2017, siendo actualmente su principal causa a nivel global<sup>4</sup>. La cirrosis puede producirse por cualquier injuria prolongada en el hígado. Las más comunes son alcohol (60-70%), obstrucción biliar (5-10%), hepatitis viral crónica (10%), hemocromatosis (5-10%) e hígado graso no alcohólico (10%).

## **CONCLUSIONES**

Se encuentra en la muestra estudiada un alto volumen de consumo de guarapo fermentado, de inicio precoz en la infancia, durante períodos de tiempo

más o menos prolongados con concentración de etanol superior a los promedios estudiados en otras latitudes, lo que constituye un factor de riesgo muy acentuado para casos de enfermedad hepática progresiva y consumo abusivo de alcohol, lo que amerita profundizar en el estudio de estas prácticas arraigadas en la cultura popular de los campesinos con el fin de establecer estrategias de intervención en Atención Primaria en Salud adecuadas.

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen la colaboración de la población de Moniquirá Boyacá, especialmente a los habitantes de la vereda monjas bajo.

## **FINANCIACIÓN**

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## **CONTRIBUCIONES**

Declaramos que todos los autores:

1. Han participado en la concepción y diseño del manuscrito, como también en la adquisición y en el análisis e interpretación de los datos del trabajo.
2. Han colaborado en la redacción del texto y en sus revisiones.
3. Han aprobado la versión que finalmente será publicada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Moniquirá M, Humberto J, Pirazan P, Provincial C. “Programa para la disminución de la pobreza y seguimiento al avance de las metas del milenio en el departamento de Boyacá” plan de acción de los objetivos de desarrollo del milenio [Internet]. Gov.co. [citado el 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.dapboyaca.gov.co/descargas/odm/ricaurte/moniquira.pdf>
2. Cordero, L. Guarapo: la bebida del pueblo colombiano. Universidad de Antioquia. Disponible en: <https://dadun.unav.edu/bitstream/10171/35169/4/Cordero.pdf>
3. Cuervo-Márquez, L. Estadística de consumo de alcohol en Colombia. II congreso nacional de Medicina, Medellín 1913-

Disponible: [https://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/3604/1/CuervoLuis\\_1913\\_EstadisticaConsumoAlcohol.pdf](https://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/3604/1/CuervoLuis_1913_EstadisticaConsumoAlcohol.pdf)

4. Encuesta Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas. DANE. [Internet]. 2019 Disponible en: <http://Chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/encspa/bt-encspa-2019.pdf>

5. Ferrett, H. L., Carey, P. D., Thomas, K. G., Tapert, S. F., & Fein, G. (2010). Neuropsychological performance of South African treatment-naïve adolescents with alcohol dependence. *Drug Alcohol Dependence*, 110(1-2):8-14.

6. M. Martínez-Castillo, I. Altamirano-Mendoza, S. Sánchez-Valle, L. García-Islas, M. Sánchez-Barragán, M. Hernández-Santillán, A. et al. Desregulación inmunológica y fisiopatología del consumo de alcohol y la enfermedad hepática alcohólica. *Revista de Gastroenterología de México* 2023; 88(2):136-154, Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2023.01.002>

7. Ospina-Díaz, JM; Manrique- Abril, FG; Ariza-Riaño, NE. Confiabilidad y dimensionalidad del Cuestionario para

Identificación de Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT) en estudiantes universitarios de Tunja (Colombia). Salud Uninorte 2012; 28(2): 276-282

8. Olarte, MF. Martínez, JD. Acosta, PJ. Garzón MA. Determinación de los niveles de etanol, metanol y acetaldehído en el guarapo elaborado en los municipios de Cundinamarca. Rev Col Gastroenterol, 2007; 22(2): 97-103

9. Comisaría Especial del Guaviare - Convenio Colombo Holandés, 1983. Impacto de la Estrategia de Atención Primaria en Salud. Carta del profesor José Joaquín Useche al Comisario del Guaviare. Vereda la Reforma. San José del Guaviare.

10. Martínez JD, Rey MH, Garzón MA. Enfermedad hepática alcohólica en el

Hospital Universitario de La Samaritana de Santa Fe de Bogotá DC. Rev Col Gastroenterol, 1998; 13: 129-133

11. Jugo de caña de azúcar. Disponible: [https://es.wikipedia.org/wiki/Jugo\\_de\\_ca%C3%B1a\\_de\\_az%C3%BAcar](https://es.wikipedia.org/wiki/Jugo_de_ca%C3%B1a_de_az%C3%BAcar)

12. Patel R, Mueller M. Alcoholic Liver Disease. 2022 Jan 19. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—. PMID: 31536239

13. Vergara Rocio R, Rodríguez L. Estudio de caracterización de la actividad productiva del sector de la caña panelera en la Hoya del Río Suárez. Disponible: <https://www.redalyc.org/journal/5713/571360729002/html/>

## EL ROL DE LA SALUD MENTAL EN EL PLAN DE SALUD PÚBLICA 2022-2031: DESAFÍOS Y OPORTUNIDADES

### The Role of Mental Health in the Public Health Plan 2022-2031: Challenges and Opportunities

**Fred G. Manrique A<sup>1</sup>** PhD. Profesor Titular Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja. Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá. Grupo de Investigación Biomédica y de Patología-Grupo de Investigación en Salud pública GISP CIECOL.

**Giomar M. Herrera A<sup>2</sup>** PhD. Profesora Asociada Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja. Grupo de Investigación Enfermería y APS.

**Adriana M. Suárez P<sup>3</sup>** Psicóloga. Grupo de Investigación en Salud Publica GISP CIECOL.

#### Artículo de revisión

**Recibido:** 2 de abril 2024

**Aceptado:** 10 de mayo de 2024

**Publicado** 2 junio 2024

10.19053/uptc.2744953X.18411



#### Como citar este artículo:

Manrique, F., Herrera, A., Suárez, A. El Rol de la Salud Mental en el Plan de Salud Pública 2022-2031: Desafíos y Oportunidades. Salud y Sociedad UPTC Volumen 9 Número 1. 2024

<sup>1</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, \*Autor en correspondencia: fgmanriquea@unal.edu.co

<sup>2</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, giomar.herrera@uptc.edu.co

<sup>3</sup> Universidad Nacional, Abierta y a Distancia, adrimarce1901@gmail.com



## **RESUMEN**

El Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 de Colombia es un esfuerzo significativo para mejorar la salud pública y garantizar el derecho fundamental a la salud, especialmente en los aspectos de salud mental y atención a poblaciones vulnerables. Reconoce que la salud es un derecho humano básico y que el bienestar integral incluye tanto el aspecto físico como el mental. El plan establece objetivos estratégicos para mejorar la calidad de vida, reducir desigualdades y asegurar la participación social en la formulación de políticas.

Entre los puntos clave, se destacan la incorporación de la salud mental como un objetivo esencial, la importancia de la colaboración interinstitucional y el fortalecimiento de los servicios de salud. Las estrategias incluyen la gestión de determinantes sociales, la capacitación de personal de salud, y el monitoreo continuo para ajustar las intervenciones según sea necesario.

Los desafíos para la implementación abarcan las desigualdades en acceso a servicios, el estigma asociado a la salud mental, y la sostenibilidad financiera. No obstante, el plan cuenta con oportunidades importantes, como el marco legal favorable, la participación social activa y la innovación tecnológica, que pueden mejorar el acceso a la salud mental, especialmente en áreas rurales. El Plan Decenal 2022-2031 es un paso fundamental hacia un sistema de salud que responda a la necesidad urgente de ofrecer una cobertura completa, equitativa e inclusiva. La participación activa de la comunidad y la intersectorialidad son componentes cruciales en la toma de decisiones ya que fortalece las posibilidades de éxito en la implementación de estrategias adaptadas a las necesidades reales de cada región, permitiendo reducir las inequidades y mejorar el bienestar general de la población.

**PALABRAS CLAVE:** Plan Decenal de Salud, Salud Pública, Salud Mental

## **ABSTRACT**

Colombia's Ten-Year Public Health Plan 2022-2031 is a significant effort to improve public health and guarantee the fundamental right to health, especially in the aspects of mental health and care for vulnerable populations. It recognizes that health is a basic human right and that comprehensive well-being includes both the physical and mental aspects. The plan establishes

strategic objectives to improve the quality of life, reduce inequalities and ensure social participation in policy formulation.

Among the key points, the incorporation of mental health as an essential objective, the importance of inter-institutional collaboration and the strengthening of health services stand out. Strategies include management of social determinants, training of health personnel, and continuous monitoring to adjust interventions as necessary.

Challenges to implementation encompass inequalities in access to services, stigma associated with mental health, and financial sustainability. However, the plan has important opportunities, such as the favorable legal framework, active social participation and technological innovation, which can improve access to mental health, especially in rural areas. The Ten-Year Plan 2022-2031 is a fundamental step towards a health system that responds to the urgent need to offer complete, equitable and inclusive coverage. Active community participation and intersectorality are crucial components in decision-making as it strengthens the possibilities of success in the implementation of strategies adapted to the real needs of each region, allowing for the reduction of inequalities and the improvement of the general well-being of the population.

**KEYWORDS:** Ten-Year Health Plan, Public Health, Mental Health

## 1. INTRODUCCIÓN

La salud es un derecho humano fundamental y una condición esencial para el desarrollo social y económico de los pueblos. Sin ella, no pueden alcanzar la plenitud ni la paz, no puede perdurar la vida ni conservarla en todas las instancias posibles. La atención especial a los grupos más vulnerables es la forma exigida moral y éticamente por la Justicia. Es responsabilidad de todos los gobiernos garantizar el acceso equitativo a servicios de

salud de calidad para todos los ciudadanos. Esto implica asegurar que haya suficientes recursos humanos, medicamentos y equipamiento médico disponibles en todas las comunidades, especialmente aquellas más alejadas y desfavorecidas. Además de la atención médica, es necesario promover estilos de vida saludables y prevenir enfermedades a través de campañas educativas y programas de concientización. Esto incluye fomentar una alimentación balanceada, la práctica regular de ejercicio físico y el acceso a agua potable y

saneamiento básico. La salud no solo se limita a la ausencia de enfermedad, sino que también involucra el bienestar físico, mental y social de las personas (1). Por lo tanto, es fundamental abordar la salud de manera integral, teniendo en cuenta aspectos como la salud mental, la violencia de género y la inclusión de personas con discapacidad. Asimismo, es importante destacar la importancia de la colaboración entre países y organizaciones internacionales para abordar los desafíos sanitarios a nivel global.

La pandemia de COVID-19 ha demostrado la necesidad de una respuesta coordinada y solidaria ante emergencias de salud, así como la importancia de fortalecer los sistemas de salud para poder hacer frente a futuras crisis (2). La salud es un derecho humano fundamental que debe ser protegido y promovido para ello es necesario garantizar el acceso equitativo a servicios de salud de calidad para todos, especialmente los grupos vulnerables, es una responsabilidad compartida y una muestra de justicia social (3). Solo a través de un enfoque integral y colaborativo podremos construir sociedades más saludables, prósperas y en paz.

El Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 representa un compromiso significativo y trascendental por parte del

Estado colombiano, asegurando así un futuro más prometedor y próspero para todos los habitantes del país. Este plan no solo busca mejorar la salud pública, sino también garantizar el derecho fundamental a la salud de manera equitativa y abarcadora (4). Además de abordar las enfermedades físicas, se hace hincapié en la importancia de fomentar y cuidar la salud mental de cada individuo, reconociendo que el bienestar integral del ser humano depende de un equilibrio en todas sus dimensiones. La inclusión de la salud mental como objetivo clave en este plan refleja un avance significativo en la forma en que se aborda la salud en Colombia. El Estado reconoce y comprende que una buena salud mental es fundamental para el desarrollo y el bienestar de cada persona y de la sociedad en su conjunto. Por lo tanto, se busca promover la prevención, el tratamiento y la rehabilitación en este ámbito, brindando a todos los ciudadanos las herramientas necesarias para lidiar con los desafíos psicológicos y emocionales que puedan enfrentar a lo largo de sus vidas. Sin embargo, el éxito y la efectividad del Plan Decenal de Salud Pública dependen en gran medida de la participación activa y comprometida de las comunidades. Es fundamental que se escuchen y se tengan en cuenta las

opiniones, las necesidades y las demandas de todos los rincones del país. Solo de esta manera se podrán diseñar e implementar políticas y programas que se ajusten verdaderamente a la realidad y a las situaciones específicas de cada región.

Este plan se gestará con un enfoque integral y holístico, considerando no solo los aspectos físicos y mentales de la salud, sino también el impacto de factores determinantes como la alimentación, el medio ambiente, la educación y los estilos de vida. Se priorizará la promoción de una alimentación saludable, la prevención de enfermedades crónicas, la mejora de la atención primaria y la reducción de las desigualdades en el acceso a los servicios de salud.

El Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 en Colombia representa una visión de futuro en la que la salud se concibe como un derecho universal y esencial para el desarrollo y el bienestar de todos los ciudadanos. Con la inclusión de la salud mental como objetivo clave y la participación activa de las comunidades, se busca asegurar que este plan sea efectivo y responda a las verdaderas necesidades del país, caminando hacia un futuro más saludable, equitativo y prometedor (5).

La salud mental, aunque silente, es una tremenda abanderada de estos desafíos, de estos deberes, de los llamados retos de la salud pública, aparece como un manantial de estos valores, atravesando todos los componentes de la vida. En consecuencia, la salud mental enmarca estrategias claves para garantizar un ambiente externo capaz de proteger y promover la salud. Así mismo, disminuye la productividad y eficiencia individual en el desempeño de los roles principales: de hijo, educando, amigo y trabajador.

### **1.1. Contexto y Justificación**

El Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 de Colombia se presenta como un documento clave para abordar y transformar la salud pública en el país durante la próxima década. Este plan no solo busca mejorar la atención médica, sino que también pone un fuerte énfasis en la inclusión de la salud mental como uno de sus objetivos centrales, reconociendo su importancia en el bienestar general de la población.

La salud es un derecho humano fundamental, y el Plan Decenal se fundamenta en la Ley Estatutaria de Salud (Ley 1751 de 2015), que establece la garantía del acceso a los servicios de salud de manera equitativa y adecuada. Este marco

legal resalta la necesidad de políticas que aseguren la igualdad en el acceso a actividades de promoción, prevención y tratamiento, lo que es particularmente relevante para poblaciones vulnerables, como comunidades indígenas, afrocolombianas y víctimas del conflicto armado (6).

El Plan Decenal tiene varios objetivos estratégicos que guiarán su implementación:

**Mejorar la Calidad de Vida:** Aumentar el bienestar general de la población mediante acciones integrales que abordan tanto aspectos físicos como mentales de la salud.

**Inclusión de la Salud Mental:** Incorporar un enfoque integral hacia la salud mental, reconociendo su impacto en la calidad de vida y su interrelación con otros determinantes sociales. Este enfoque busca desestigmatizar los problemas de salud mental y garantizar el acceso a servicios adecuados para todos los ciudadanos.

**Reducción de Desigualdades:** Abordar las inequidades existentes en el acceso a servicios de salud, especialmente para grupos étnicos y poblaciones en situación de vulnerabilidad.

**Participación Social:** Fomentar un proceso participativo donde las comunidades

tengan voz en la formulación y ejecución del plan. Este enfoque busca empoderar a los ciudadanos y asegurar que sus necesidades sean atendidas.

**Fortalecimiento del Sistema de Salud:** Mejorar las capacidades del Sistema General de Seguridad Social en Salud, asegurando una atención integral y continua.

Para alcanzar estos objetivos, el Plan Decenal se basa en varias estrategias clave:

**Gestión Integral de los Determinantes Sociales:** Se reconoce que factores como el entorno socioeconómico, educativo y cultural influyen directamente en la salud. Por lo tanto, se implementarán acciones intersectoriales para abordar estos determinantes.

**Capacitación y Desarrollo de Capacidades:** Se promoverá la formación continua del personal de salud y la comunidad para mejorar las competencias en el manejo de problemas de salud mental y otros aspectos relacionados con la salud pública.

**Monitoreo y Evaluación:** Se establecerán mecanismos claros para evaluar el progreso del plan cada tres años, permitiendo ajustes necesarios basados en resultados concretos.

El Plan también incluye capítulos específicos dirigidos a grupos diferenciados, tales como:

**Pueblos Indígenas:** Se desarrollarán estrategias específicas que respeten sus culturas y tradiciones.

**Víctimas del Conflicto Armado:** Se implementarán programas que atenderán las necesidades particulares de este grupo, incluyendo apoyo psicológico.

**Poblaciones Vulnerables:** Se prestará atención especial a personas con discapacidad, población LGBTIQ+, migrantes y aquellos que viven en situación de calle.

La implementación del Plan Decenal se llevará a cabo en varias fases:

**Preparación:** Adecuación metodológica y planificación técnica.

**Inicio Operativo:** Comienzo efectivo de las acciones definidas en el plan.

**Evaluación Continua:** Monitoreo constante para medir los resultados e impactos.

**Ajustes Necesarios:** Modificaciones basadas en los resultados obtenidos durante las evaluaciones periódicas.

## **1.2. Objetivos del Documento**

El Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 de Colombia (4), que ha sido

desarrollado con el objetivo de promover y salvaguardar el bienestar general de la población, ha integrado la salud mental como un componente fundamental. La inclusión de este enfoque encuentra su base en la Ley Estatutaria de Salud (Ley 1751 de 2015), la cual declara el derecho a la salud como un derecho humano esencial y, además, resalta la importancia de asegurar el acceso a servicios de salud mental que sean eficientes y oportunamente brindados. Con esta iniciativa, se busca fortalecer y expandir las intervenciones y los servicios de salud mental, reconociendo su relevancia en la mejora de la calidad de vida de los ciudadanos. La Planificación Estratégica para la Salud Mental busca abordar de manera integral las necesidades de las personas, reduciendo las barreras de acceso y asegurando una atención adecuada y de calidad para todos aquellos que requieran servicios en este ámbito. Las metas trazadas en el Plan Decenal en relación a la salud mental incluyen la implementación de programas de promoción y prevención, así como el desarrollo de estrategias de atención, rehabilitación y reinserción social para aquellos que se encuentren en situaciones de vulnerabilidad psicosocial. De igual manera, se busca sensibilizar a la población acerca de la importancia de la

salud mental y su impacto en el bienestar individual y colectivo, con estas acciones, se espera mejorar la calidad de vida de los ciudadanos, impulsando la equidad y la inclusión social en el ámbito de la salud mental (6).

La inclusión de la salud mental en el plan se articula a través de un enfoque integral y completo que reconoce plenamente su estrecha interrelación con otros determinantes sociales de la salud. Esto implica que los problemas de salud mental no deben ser vistos de forma aislada y desvinculada, sino como parte indispensable de un contexto mucho más amplio y complejo que abarca diversos factores sociales, económicos y culturales. El plan estratégico busca activamente promover y fomentar una atención exhaustiva y holística que no se limite únicamente a la superficialidad de abordar los síntomas evidentes, sino que también profundice y considere de manera profunda y reflexiva las causas subyacentes que inciden y afectan de manera significativa la salud mental integral de las personas, en todas sus dimensiones y manifestaciones.

El Plan Decenal establece varias estrategias específicas para abordar la salud mental:

**Prevención y Promoción:** Se implementarán programas destinados a la prevención de trastornos mentales y la promoción del bienestar psicológico. Esto incluye campañas educativas y talleres comunitarios para desestigmatizar la salud mental.

**Acceso a Servicios:** Se garantizará el acceso a servicios de salud mental en todos los niveles del sistema de salud, desde atención primaria hasta servicios especializados. Esto es fundamental para asegurar que las personas reciban la atención necesaria sin importar su ubicación geográfica o situación socioeconómica.

**Capacitación del Personal:** Se prevé capacitar a los profesionales de la salud en el manejo adecuado de problemas de salud mental, así como en técnicas de intervención temprana y tratamiento. La formación continua es clave para mejorar la calidad del servicio.

**Intersectorialidad:** El plan promueve una colaboración intersectorial entre diferentes áreas del gobierno y organizaciones sociales para abordar los determinantes sociales que impactan la salud mental. Esto incluye trabajar con sectores como educación, vivienda y empleo para crear un entorno más favorable para el bienestar psicológico.

El Plan también contempla capítulos específicos para poblaciones vulnerables, como comunidades indígenas, afrocolombianas y víctimas del conflicto armado, reconociendo sus necesidades particulares en términos de salud mental. Esto asegura que las intervenciones sean culturalmente pertinentes y respeten las tradiciones y valores locales.

Para garantizar que las estrategias relacionadas con la salud mental sean efectivas, el Plan Decenal establece un sistema riguroso de monitoreo y evaluación. Se realizarán evaluaciones periódicas cada tres años para medir el impacto de las acciones implementadas y ajustar las estrategias según sea necesario.

### **1.3 La cultura de los pueblos en el plan**

La salud pública se encarga de la promoción de la salud mental, la prevención, el tratamiento y la rehabilitación de las personas con estas condiciones. Además, busca promover la participación de todos los miembros de la sociedad con el fin de mejorar la calidad de vida. Para el plan decenal de salud mental y bienestar, se contempla dentro del modelo de articulación "caminamos juntos" en lengua quechua, haciendo referencia al empoderamiento no solo de la comunidad, sino también del

equipo interdisciplinario. Este camino asume un compromiso ético-solidario con la familia, la comunidad y la sociedad en general. Este recorrido es un engranaje entre acciones y saberes ancestrales, con el fin de alcanzar el "ñukanchik kausay", es decir, el estado del ser donde prevalecen el equilibrio, la armonía y el bienestar físico, mental, emocional y social (7).

Mediante el patrimonio cultural de las comunidades y la suma de saberes, se comprenden los recursos y diversos conocimientos que han construido varias civilizaciones a lo largo de la historia. Este fondo de experiencia y conocimiento está compuesto por la cosmovisión, conocimientos ancestrales de la medicina tradicional y buenas prácticas de la medicina occidental en el abordaje de las enfermedades mentales. Los saberes ancestrales de la Medicina Tradicional son los conocimientos, prácticas y creencias generadas por los pueblos originarios en el ámbito terapéutico, que abarcan aspectos de la filosofía que complementan la visión de la salud, la medicina y la cultura. Comprenden saberes congéneres que comparten los mismos dialectos con diferentes pautas terapéuticas.

El Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 de Colombia aborda las



necesidades de salud mental de los pueblos indígenas a través de un enfoque diferenciado y culturalmente relevante. A continuación, se describen las principales estrategias y acciones que se implementarán para atender estas necesidades:

**Capítulo Diferencial Indígena:** El plan incluye un capítulo específico dedicado a los pueblos y comunidades indígenas, reconociendo sus particularidades culturales y sociales. Este capítulo establece lineamientos claros para la atención en salud mental, adaptados a las realidades de estas comunidades.

**Consulta previa:** Se llevarán a cabo procesos de consulta previa con las comunidades indígenas para identificar sus necesidades específicas en salud mental. Esto garantiza que las intervenciones sean pertinentes y respeten sus tradiciones y formas de vida.

**Intervenciones Culturales:** Las estrategias incluirán la promoción de prácticas de salud mental que sean culturalmente apropiadas, integrando saberes ancestrales y enfoques comunitarios en la atención psicológica.

Esto puede incluir terapias tradicionales y el uso de líderes comunitarios como facilitadores de la salud mental.

**Fortalecimiento de Capacidades Locales:** Se desarrollarán programas para capacitar a profesionales de la salud y líderes comunitarios en temas relacionados con la salud mental, asegurando que tengan las herramientas necesarias para identificar y abordar problemas en sus comunidades.

**Acceso a Servicios Integrales:** Se garantizará el acceso a servicios de salud mental en todos los niveles del sistema de salud, con un enfoque en la atención primaria, lo que permitirá que las comunidades indígenas reciban atención oportuna y adecuada.

**Promoción del Bienestar Psicológico:** Se implementarán programas específicos para promover el bienestar psicológico en las comunidades indígenas, abordando factores como el estrés, la ansiedad y la depresión, que pueden ser exacerbados por situaciones históricas de violencia y desplazamiento.

**Monitoreo y evaluación:** Se establecerán mecanismos para monitorear y evaluar el impacto de las intervenciones en salud mental dirigidas a los pueblos indígenas, permitiendo los ajustes necesarios según los resultados obtenidos.

## **2. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL**

La salud mental en Colombia enfrenta desafíos significativos que requieren una respuesta integral. La promoción del autocuidado, la mejora del acceso a servicios y la atención a grupos vulnerables son esenciales para abordar esta crisis.

De acuerdo con la Encuesta de Salud Mental de Minsalud en marzo del 2024, se identificaron los siguientes datos:

El 66,3% de los colombianos han experimentado dificultades de salud mental en algún momento de sus vidas, con una prevalencia mayor entre las mujeres (69,9%), especialmente en el rango de edad de 18 a 24 años (75,4%). Cerca del 20% de los habitantes de Colombia han mostrado síntomas de depresión. Los trastornos mentales son una de las principales causas de discapacidad en el país. Además, el 44,5% de la población cree que "el hogar" es el lugar más común para desarrollar problemas de salud mental, siendo este sentimiento más frecuente entre las mujeres. En cuanto a los servicios de salud mental, el 34,6% de los usuarios los considera malos o muy malos, el 24,8% los califica como buenos o muy buenos, y el 40,6% opina que la atención es regular (8).

Estos datos muestran la urgente necesidad de fortalecer los servicios de salud mental y aumentar la conciencia sobre la importancia del autocuidado y la intervención temprana en problemas de salud mental en Colombia.

La Procuraduría General de la Nación también reportó un aumento en la tasa de suicidios en un 15.73% en el 2022, siendo predominante esta situación en el género masculino (9).

En el Congreso de la República de Colombia, está en proceso un proyecto para mejorar la Ley de Salud Mental. La Ley 1616 de 2013 fue establecida con el propósito de asegurar que las personas tengan pleno ejercicio del derecho a la salud mental, la cual se entiende como un estado dinámico que se manifiesta en la vida diaria a través del comportamiento y la interacción, permitiendo a individuos y grupos desplegar sus capacidades emocionales, cognitivas y mentales para enfrentar la vida cotidiana, trabajar, establecer relaciones significativas y contribuir a la comunidad (10).

Después de once años, el texto de la ley se está revisando con el objetivo de actualizar conceptos de acuerdo a las necesidades actuales. El proyecto ya ha sido aprobado en primera instancia en la Cámara de Representantes. Esta propuesta busca

definir acciones para promover la salud mental y el bienestar psicosocial en distintos entornos, con un enfoque en riesgos y ciclos de vida, garantizando el acceso a servicios de promoción, prevención, protección y recuperación de la salud mental.

En Colombia, el sistema de salud muestra una gran deficiencia en la atención a la salud mental. Una expresión que demuestra la falta de protección que sienten las personas con trastornos mentales es: "El sistema no lo cubre", esto significa que las Entidades Promotoras de Salud (EPS) dificultan el acceso efectivo a la atención de la salud mental por motivos financieros y porque estos trastornos se consideran como de menor importancia en comparación con las enfermedades físicas. Estas barreras de acceso contribuyen a que enfermedades como la depresión sean ignoradas en sus primeros síntomas, a pesar de su alta prevalencia en la población.

### **Impacto en Niños y Adolescentes**

En el año 2020, más de 1.200 millones de jóvenes de 10 a 19 años habitaban en todo el mundo, y según cálculos de UNICEF basados en un análisis de la carga global de enfermedades, más del 14% sufría de algún trastorno de salud mental (11). Esto significa que 168 millones

de niñas, niños y adolescentes se enfrentaban a situaciones como depresión, ansiedad, trastorno bipolar, trastornos alimenticios, esquizofrenia, entre otros.

"Si no se presta la debida atención a la salud mental de los menores y de los adolescentes, se verá afectada su capacidad de desarrollarse académicamente, integrarse al mundo laboral, establecer relaciones valiosas y realizar aportes significativos a la sociedad", afirmó Tanya Chapuisat, delegada de UNICEF en Colombia. "La comprensión de la salud mental aún no es la adecuada. Para UNICEF, se trata de un estado positivo de bienestar que permite a los menores y a los adolescentes construir un futuro más seguro y confiado" (12).

De acuerdo con las estadísticas del Ministerio de Salud, el 44,7% de los menores en Colombia presentan signos de trastornos en su salud mental. Este porcentaje incluye a jóvenes de 17 a 24 años, adolescentes de 12 a 16 años y niños de 6 a 11 años (13). Además, los datos de Medicina Legal muestran que en 2023 hubo 230 casos de suicidio en menores, mientras que en el primer trimestre de 2024 esta cifra alcanzó los 140 casos (14). La violencia en su entorno, el conflicto armado, el acoso escolar, el abuso de sustancias psicoactivas,

entre otros factores, son causas desencadenantes de estos problemas.

### **3. ACCESO A SERVICIOS DE SALUD MENTAL**

No es posible mantener una buena salud mental cuando, debido a la situación económica, uno o todos los niños de una familia deben ser criados y cuidados por terceros que tienen que ocuparse de otras tareas. Un país que no protege la maternidad, que no brinda el tiempo necesario para que una mujer pueda cuidar y estar con su hijo, no está protegiendo la salud mental.

Además, factores externos como el hambre, la pobreza, la desigualdad y la inequidad entre diferentes clases sociales contribuyen a una salud mental desigual. Estos determinantes no suelen ser abordados en hospitales o consultorios médicos, donde generalmente solo se habla de medidas correctivas, medicamentos, terapias, y tiempos muy limitados para cada consulta. Por ejemplo, cuando un niño está ansioso y manifiesta un déficit de atención e hiperactividad, o comienza a consumir drogas, no se puede considerar que solamente el medicamento solucionará el problema, ya que su ansiedad proviene de la inseguridad que siente en relación a la disponibilidad de sus padres para él.

Según el Instituto Nacional de Salud, solo el 12% de personas que sufren o han sufrido enfermedades mentales han recibido tratamiento o atención adecuada (15). Así mismo, la encuesta nacional de salud mental realizada en el 2023, el 66,3% de colombianos consideran que en algún momento de su vida han enfrentado problemas de salud mental y revela además el incremento de enfermedades en esta materia en personas entre los 28 y 65 años (8).

#### **Efectos socioeconómicos**

La situación económica y social del país afecta directamente la salud mental. Factores como pobreza e inequidad contribuyen a un estado generalizado de insatisfacción y problemas mentales.

La interrelación entre la salud mental y los factores socioeconómicos es evidente y requiere atención integral. Mejorar las condiciones económicas y proporcionar apoyo adecuado puede tener un impacto positivo y significativo en la salud mental de las poblaciones afectadas. Las políticas públicas deben enfocarse en abordar estos desafíos para promover una mejor calidad de vida y bienestar general.

A continuación, se detallan los aspectos más significativos de esta interrelación:

**Desempleo y Salud Mental:** La pérdida de empleo es uno de los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de trastornos mentales como la ansiedad y la depresión. Estudios han demostrado que el aumento del desempleo puede correlacionarse con un incremento en las tasas de suicidio, con un aumento del 0.8% en la tasa de suicidio por cada 1% de incremento en el desempleo (16).

**Estrés Financiero:** La ansiedad constante relacionada con las finanzas puede llevar a comportamientos de riesgo, como el abuso de sustancias y problemas alimentarios.

La inestabilidad económica afecta no solo la salud mental individual, sino también las dinámicas familiares y sociales, generando tensiones y conflictos.

**Pérdida de Productividad:** Los trastornos mentales representan una carga económica considerable debido a la pérdida de productividad.

En países de ingresos bajos y medios, estos trastornos pueden llegar a representar entre el 25.3% y el 33.5% de los años perdidos por discapacidad. Esto se traduce en costos directos e indirectos para la sociedad (17).

**Inversión en Salud Mental:** La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha

señalado que invertir en salud mental puede resultar en un retorno significativo.

Por cada dólar invertido en tratamiento, se espera un retorno que supera ampliamente los costos, tanto en términos de salud como de productividad (18).

### **Determinantes sociales**

**Pobreza y Salud Mental:** La pobreza es un determinante social clave que incrementa el riesgo de desarrollar problemas de salud mental. Las condiciones económicas adversas limitan el acceso a los recursos necesarios para mantener una buena salud mental, exacerbando la situación.

**Políticas Públicas:** Es fundamental que las políticas públicas aborden estos determinantes sociales mediante un enfoque biopsicosocial. Esto incluye no solo el tratamiento médico, sino también intervenciones que mejoran las condiciones socioeconómicas (19).

La enfermedad mental y la violencia están relacionadas, pero la mayoría de las personas con trastornos mentales no cometen actos violentos y la mayor parte de los delitos violentos no son cometidos por personas en dicha condición. Por ende, el trastorno mental no es un factor predictivo relevante en un acto violento, pero sí un factor de riesgo y vulnerabilidad que debe

ser considerado en el actuar de la violencia. La violencia puede aumentar el estigma asociado con enfermedades mentales, ya que algunos medios de comunicación tienden a relacionar eventos violentos con enfermedades mentales, lo que a su vez afecta la calidad de vida, promueve rechazo, pérdida de oportunidades, empeora el pronóstico de las patologías y afecta el cumplimiento de tratamientos (20).

Las personas con trastornos mentales tienen más riesgo de cometer suicidio (21). Para la prevención individual, se debe considerar cómo y cuándo es más probable que se realice un acto suicida dependiendo del diagnóstico, estar atento a señales de alarma y derivación oportuna, teniendo a disposición los recursos comunitarios necesarios.

#### **4. DESAFÍOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DEL PLAN**

El Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 se encuentra ante diversos desafíos en su ejecución, los cuales podrían impactar su eficacia y cobertura. A continuación se describen los principales desafíos identificados:

**Desigualdades en el Acceso a Servicios de Salud:** Las inequidades geográficas y socioeconómicas en el acceso

a servicios de salud mental son un obstáculo significativo. Muchas comunidades, especialmente en áreas rurales y marginadas, carecen de infraestructura adecuada y personal capacitado.

**Falta de Capacitación y Recursos:** La capacitación insuficiente del personal de salud en temas de salud mental puede limitar la calidad de la atención. Además, la falta de recursos financieros y técnicos puede dificultar la implementación efectiva de las estrategias propuestas.

**Estigmatización de la Salud Mental:** La persistente estigmatización asociada a los trastornos mentales puede afectar la disposición de las personas a buscar ayuda, lo que limita el impacto de las iniciativas de promoción y prevención.

**Coordinación Intersectorial:** La implementación del plan requiere una colaboración efectiva entre diferentes sectores (salud, educación, trabajo, etc.). La falta de coordinación puede llevar a esfuerzos fragmentados que no logren abordar adecuadamente los determinantes sociales de la salud.

**Monitoreo y evaluación:** Establecer un sistema robusto para el monitoreo y evaluación del plan es crucial. Sin embargo, la recopilación y análisis de datos adecuados pueden ser complicados por la falta de

infraestructura tecnológica o metodologías estandarizadas.

**Participación Comunitaria:** Aunque el plan promueve la participación social, garantiza que todas las voces sean escuchadas y que las comunidades realmente participen en el proceso puede ser un desafío, por tal razón es fundamental involucrar a grupos vulnerables en la toma de decisiones.

**Sostenibilidad Financiera:** Asegurar recursos financieros sostenibles para implementar las acciones del plan a largo plazo es esencial. La dependencia de financiamiento externo o limitado puede comprometer la continuidad de los programas.

**Resistencia al Cambio:** La implementación del plan puede encontrar resistencia por parte de algunos actores dentro del sistema de salud que están acostumbrados a prácticas tradicionales o que no ven la salud mental como una prioridad. La falta de conciencia y comprensión sobre la importancia de la salud mental puede obstaculizar los esfuerzos para promover cambios positivos en el sistema de salud.

Los desafíos identificados en la implementación del Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 son complejos y

requieren un enfoque coordinado para superarlos. Abordar estas dificultades es esencial para garantizar que el plan logre sus objetivos y mejore efectivamente la salud pública, especialmente en el ámbito de la salud mental en Colombia (22).

## **5. OPORTUNIDADES PARA EL AVANCE**

El Plan de Salud Pública para los próximos diez años, del 2022 al 2031, ofrece múltiples posibilidades para progresar en la transformación de la salud pública en Colombia, en particular en el campo de la salud mental y el cuidado de grupos vulnerables. A continuación se describen las principales oportunidades identificadas:

**Marco Legal y Político Favorable:** La existencia de leyes como la Ley Estatutaria de Salud (Ley 1751 de 2015) proporciona un sólido fundamento legal que garantiza el derecho a la salud y promueve políticas inclusivas. Esto crea un ambiente propicio para implementar acciones que mejoren el acceso y la calidad de los servicios de salud mental. En adición a esto, el marco legal y político también establece disposiciones para la protección de los derechos de las personas que sufren de enfermedades mentales, asegurando que se les brinde la atención adecuada y se respeten sus derechos



humanos (6). Además de la Ley 1751 de 2015, existen diversos instrumentos jurídicos internacionales y nacionales que respaldan y fortalecen este marco legal y político favorable. Por otro lado, las políticas inclusivas son fundamentales para garantizar que todas las personas tengan igualdad de oportunidades en el acceso a la salud mental. Estas políticas buscan eliminar las barreras y promover la participación activa de las personas con enfermedades mentales en la sociedad. Esto incluye la implementación de programas de educación y concientización, así como la capacitación de profesionales de la salud para brindar una atención de calidad y libre de estigma. El marco legal y político favorable en materia de salud mental es una base sólida que garantiza el derecho a la salud y promueve la inclusión. Esto proporciona un ambiente propicio para implementar acciones que mejoren el acceso y la calidad de los servicios de salud mental, así como proteger los derechos y promover la participación activa de las personas con enfermedades mentales. Todo esto contribuye a una sociedad más justa y equitativa en términos de salud mental.

**Participación Social Activa:** El plan de fomento de la participación social activa busca promover y fomentar un enfoque verdaderamente participativo en la

formulación y ejecución de las acciones y medidas propuestas. Esto implica que las comunidades involucradas tengan la oportunidad de expresar sus necesidades, inquietudes y prioridades de manera activa y significativa. Al fomentar la participación social activa, se busca garantizar que todas las voces sean escuchadas y consideradas en el proceso de toma de decisiones. Esto no solo significa la inclusión de comunidades marginalizadas y grupos vulnerables, sino también el reconocimiento y valoración de los conocimientos y saberes locales. Al permitir que las comunidades expresen sus necesidades y prioridades, se promueve una mayor apropiación de las intervenciones y programas implementados. Esto puede fortalecer la efectividad de las acciones al asegurar que sean culturalmente relevantes y adaptadas a las realidades locales (23). Además, al reconocer el papel central de las comunidades en la identificación y solución de los problemas, se fomenta la construcción de capacidades y la autonomía de las mismas. La participación social activa no solo implica realizar consultas y solicitar opiniones, sino también involucrar a las comunidades en todas las etapas del proceso, desde la identificación de los problemas hasta la implementación y evaluación de las medidas propuestas, esto permitirá que las



soluciones sean más pertinentes y sostenibles a largo plazo. La participación social activa es un enfoque fundamental para garantizar que las intervenciones y acciones propuestas sean verdaderamente inclusivas, relevantes y adaptadas a las necesidades y realidades de las comunidades. Al promover este enfoque, se fortalece la capacidad de las comunidades para ser agentes de cambio y se fomenta el desarrollo sostenible y equitativo (24).

**Capítulos Diferenciales:** La inclusión de capítulos específicos para grupos étnicos, víctimas del conflicto armado y otros sectores vulnerables permite abordar sus necesidades particulares. Esto representa una oportunidad para desarrollar programas específicos que atiendan las realidades únicas de estas poblaciones (25).

**Intersectorialidad:** La promoción de la coordinación entre diferentes sectores (salud, educación, trabajo, etc.) ofrece una oportunidad para abordar los determinantes sociales de la salud. Al trabajar conjuntamente, se pueden implementar estrategias más efectivas que impacten positivamente en la salud mental (26).

**Fortalecimiento del Sistema de Salud:** La intención de mejorar la infraestructura y los recursos humanos del sistema de salud permite crear un entorno

más adecuado para ofrecer atención integral en salud mental. Esto incluye capacitación del personal y mejora en los servicios disponibles (27).

**Innovación Tecnológica:** La incorporación de nuevas tecnologías en la atención sanitaria puede facilitar el acceso a servicios de salud mental, especialmente en áreas rurales o remotas. Telemedicina y aplicaciones móviles son ejemplos de herramientas que pueden ampliar el alcance de los servicios. La innovación tecnológica ha revolucionado el campo de la atención sanitaria de manera significativa. En particular, ha abierto nuevas oportunidades para mejorar el acceso a servicios de salud mental, especialmente en áreas rurales o remotas. La telemedicina, por ejemplo, se ha convertido en una solución efectiva para conectar a los pacientes con profesionales de la salud mental sin importar su ubicación geográfica, permitiendo que las personas accedan a la atención en salud mental que necesitan desde la comodidad del hogar.

A través de videoconferencias y otro tipo de comunicación en línea, los psicólogos y psiquiatras pueden brindar terapia a distancia, lo que elimina las barreras tradicionales de la distancia y el transporte (28). Esto es especialmente beneficioso para aquellos que viven en áreas

rurales o remotas, donde los servicios de salud mental a menudo son limitados. Además de la telemedicina, las aplicaciones móviles también han demostrado ser herramientas valiosas en la ampliación del alcance de los servicios de salud mental. Estas aplicaciones ofrecen una variedad de servicios, desde meditación guiada hasta terapia en línea, y pueden ser accesibles desde cualquier lugar y en cualquier momento. Al permitir que las personas accedan a recursos y apoyo emocional instantáneo, las aplicaciones móviles brindan una opción conveniente y asequible para aquellos que buscan ayuda con problemas de salud mental. La innovación tecnológica en la atención sanitaria, especialmente en el ámbito de la salud mental, ha abierto nuevas posibilidades para el acceso y la ampliación de servicios. La telemedicina y las aplicaciones móviles son solo dos ejemplos de herramientas que han mejorado significativamente el alcance y la disponibilidad de la atención mental. Con estas tecnologías, es posible brindar apoyo y tratamiento a comunidades anteriormente excluidas, mejorando así la salud y el bienestar general de las personas.

Evaluación Continua: El establecimiento de mecanismos para el monitoreo y evaluación periódica del plan

ofrece una oportunidad para realizar ajustes basados en evidencia. Esto asegura que las estrategias se mantienen relevantes y efectivas a lo largo del tiempo.

Compromiso Interinstitucional: La colaboración entre diferentes entidades, tanto gubernamentales como no gubernamentales, puede potenciar los recursos disponibles y maximizar el impacto de las intervenciones en salud mental. Cuando diversas organizaciones se unen en un compromiso interinstitucional, se fortalece aún más la capacidad de abordar los desafíos relacionados con la salud mental. Trabajando juntas, estas entidades pueden compartir conocimientos, experiencias y recursos para desarrollar programas integrales y efectivos que mejoren el bienestar psicológico de la comunidad (29). A través de esta colaboración estratégica, se puede garantizar que ninguna persona se quede atrás, ya que se implementarán medidas más inclusivas y equitativas; además el compromiso interinstitucional fomenta la coordinación intersectorial, permitiendo una respuesta más rápida y eficiente ante los problemas de salud mental. Juntas, estas entidades pueden establecer políticas y estrategias que promuevan la prevención, el diagnóstico temprano, el acceso a tratamientos de

calidad y la promoción de la salud mental en general.

En resumen, el compromiso interinstitucional es esencial para promover la salud mental en todos los niveles y asegurar que nuestras comunidades estén equipadas para abordar los desafíos que surgen en este ámbito crucial.

El Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 ofrece un sólido marco para progresar en la mejora de la salud pública en Colombia, con especial atención en la salud mental y las poblaciones vulnerables. Aprovechar estas oportunidades es esencial para asegurar una mejora continua e integral.

## **6. ESTRATEGIAS RECOMENDADAS**

Enfocar el financiamiento e incentivos para el pago y la cobertura de resultados medibles de manera más efectiva, teniendo en cuenta las limitaciones en el acceso, el uso y los costos de los tratamientos. Esto implica reconocer y valorar la importancia de la atención primaria en la provisión de servicios de salud. De la misma manera, es importante desarrollar estrategias para evitar la discriminación en centros educativos y laborales, al tiempo que se promueve una búsqueda activa de casos. Es necesario establecer sistemas de medición en salud y

en otras dimensiones relacionadas con el inicio del tratamiento y su evolución a lo largo del tiempo. Asimismo, se debe implementar un sistema independiente de monitoreo de las estrategias del plan, tanto en sus aspectos técnicos como en la inserción de la inversión pública. Para brindar un apoyo integral, se debe ofrecer asistencia técnica y acompañamiento normativo y técnico a los servicios de salud, poniendo especial énfasis en la atención primaria. Esto implica desarrollar o afinar líneas de cuidado para enfermedades prevalentes que tienen un impacto significativo en la población y que han contribuido a la segmentación histórica existente en la sociedad. Es esencial construir un mapa de la demanda y evaluar la idoneidad de los servicios de la red de salud con base a las condiciones de las organizaciones, los recursos físicos y los recursos humanos disponibles. Para atender eficazmente esta demanda, es necesario establecer propuestas de vinculación con la comunidad mediante equipos territoriales y redes de servicios locales articuladas formalmente. De igual forma, es indispensable desarrollar procesos de promoción y prevención específicos para abordar los problemas de salud particulares de diferentes grupos de población, esto

incluye el cuidado de los problemas de salud propios de personas con trastornos particulares, así como el cuidado de los niños y los hijos. También se deben crear espacios de discusión y contención para segmentos poblacionales determinados.

Para mejorar la gestión de la atención a nivel de usuario, es necesario profundizar la elaboración de indicadores específicos. Estos indicadores servirán para controlar la calidad de la atención y garantizar una atención centrada en el paciente. Se debe promover la generalización de la historia clínica única por paciente, incluyendo información relevante como los pesajes y mediciones, las causas de interrupción en la adherencia al tratamiento, la red familiar o de contención del paciente, así como los factores protectores y de riesgo ya que la implementación de un resumen de dicha historia clínica en el intercambio de información entre equipos de salud resulta fundamental para asegurar una atención coordinada, integral y de calidad, permitiendo una toma de decisiones más informada y una mejor atención a los pacientes.

### **6.1. Promoción de la Salud Mental**

El Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 de Colombia incluye diversas

acciones específicas para la promoción de la salud mental, reconociendo su importancia integral en el bienestar de la población.

A continuación, se detallan las principales acciones propuestas:

**Prevención y Promoción del Bienestar Psicológico:** Se implementarán programas educativos y campañas de sensibilización para desestigmatizar los trastornos mentales y promover el bienestar psicológico en la comunidad (30). Estas iniciativas fomentarán una cultura de apoyo y comprensión hacia las personas que enfrentan problemas de salud mental.

**Acceso a Servicios de Salud Mental:** El plan establece que se garantizará el acceso a servicios de salud mental en todos los niveles del sistema de salud, desde atención primaria hasta servicios especializados. Esto implica la creación de redes integrales que permitan a las personas recibir atención adecuada y oportuna (31).

**Capacitación del Personal de Salud:** Se prevé la capacitación continua del médico personal y otros profesionales de la salud en el manejo adecuado de problemas de salud mental, así como en técnicas de intervención temprana. Esta formación es esencial para mejorar la calidad del servicio y asegurar que los profesionales estén preparados para

abordar las necesidades específicas de sus pacientes (27).

**Intervenciones comunitarias:** Se promoverán intervenciones comunitarias que involucren a organizaciones sociales y comunitarias, facilitando espacios donde se puedan discutir y abordar temas relacionados con la salud mental (32). Esto incluye grupos de apoyo y talleres que fomentan el bienestar emocional.

**Gestión Integral de Determinantes Sociales:** El plan reconoce que los determinantes sociales, como el entorno socioeconómico, influyen en la salud mental. Por lo tanto, se implementarán estrategias intersectoriales para abordar estos determinantes (33), buscando mejorar las condiciones de vida que impactan directamente en la salud mental de las personas.

**Monitoreo y evaluación:** Se establecerán mecanismos para monitorear y evaluar las acciones relacionadas con la salud mental cada tres años. Esto permitirá realizar ajustes necesarios en las estrategias implementadas, asegurando su efectividad y pertinencia.

**Inclusión Diferencial:** Se desarrollarán programas específicos para poblaciones vulnerables, como comunidades indígenas, afrocolombianas y víctimas del

conflicto armado, asegurando que sus particularidades culturales sean respetadas y atendidas en los servicios de salud mental.

**Fomento a la Participación Ciudadana:** El plan enfatiza la importancia de la participación activa de las comunidades en la formulación y ejecución de políticas relacionadas con la salud mental. Esto incluye procesos participativos donde los ciudadanos puedan expresar sus necesidades y prioridades (34).

La inclusión de estas acciones específicas en el Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 es un paso significativo hacia un enfoque más integral y humano en el manejo de la salud mental en Colombia. Al reconocer su interrelación con otros aspectos del bienestar social, el plan busca no solo tratar trastornos mentales, sino también promover un entorno donde todas las personas puedan alcanzar una mejor calidad de vida emocional y psicológica (35).

La promoción de la salud mental apunta a la generación y fortalecimiento de factores que incidan en el auto-cuidado y protección de la salud mental de la población, con una perspectiva de vida orientada hacia la valoración de la vida, fuertes lazos comunitarios, buenos hábitos y factores protectores del medio ambiente y el

entorno social. Entre ellos se incluyen aspectos asociados a la vida: lúdica, de pareja, filial, laboral, ciudadana, etc. (36).

En la dimensión lúdica, la vida entretenida e interesante se asocia con buenas condiciones para la salud mental. En el ámbito laboral, los buenos ambientes, el apoyo de compañeros y jefes, la posibilidad de crecer y desarrollar habilidades son factores protectores. En la dimensión de pareja, una relación estable y satisfactoria protege la salud mental de quienes asisten a una relación formal.

Diversos estudios muestran que las relaciones de buena calidad influirían positivamente en la salud (37). Los compromisos ciudadanos y volitivos de un porvenir común se transforman en un factor protector fundamental en el malestar, el desánimo y la desesperanza.

El sentido social y espiritual da acceso a toda una serie de recursos protectores: sentido común de justicia, compromisos solidarios ciudadanos, comunitarios, familiares, la filiación de pareja, de hijos, la filiación hereditaria, sentidos de trascendencia comunitarios o religiosos. Este aspecto se manifiesta a menudo en voluntad de cambio, determinación en la lucha, en quejas de indignación, en multitudes indignadas, etc.

Sin esta actitud, los efectos de la intervención no suelen proyectarse en el tiempo y el apoyo suele expresarse como mera y superficial conformidad sin aportar energía psíquica (38).

## **6.2. Prevención de Enfermedades Mentales**

Las prevenciones primaria, secundaria y terciaria correspondientes a la salud mental demandan no sólo la implementación de distintas respuestas por parte de la red asistencial, sino que también el diseño de distintas intervenciones que permitan hacer frente a cada una de las etapas del riesgo, y se sustenten en la participación de distintos servicios y actores externos a la red habitual. Las tres modalidades se desarrollan en el contexto del nuevo modelo de salud mental, cuyas estrategias para cada nivel de prevención se detallan a continuación. La acción de los distintos elementos de la red que permiten materializar las acciones preventivas se analiza en el capítulo correspondiente al modelo de salud mental, y las coordinaciones en la red asistencial y con los actores clave externos a ella se revisan en el capítulo de coordinaciones en la red asistencial.

La prevención primaria en salud mental tiene por finalidad evitar la aparición y/o ejecutar la promoción en la población general y en subgrupos desde una perspectiva socioeducativa y comunitaria, fomentando la equidad interterritorial (30). Se identifican las siguientes líneas estratégicas: la aplicación de un enfoque saludable en la promoción y prevención de la salud mental a partir de la experiencia de la comunidad y de su participación; la salud mental presente en el territorio; la promoción de habilidades para la vida y la prevención de factores de riesgo a partir del enfoque de proceso: información, concienciación, capacitación, transformación y apropiación; incorporar a la escuela, desde el enfoque de redes saludables, como espacio generador y protector de salud mental; incorporar estrategia de información desde la realidad territorial, especialmente en el ámbito de la promoción de hábitos de vida saludable: uso de tabaco, alcohol, drogas, normas de alimentación y actividad física u otros que la comunidad tenga identificados; incorporar familias como área de actuación comunitaria y el envejecimiento activo como espacio de promoción de salud mental (39).

## **7. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES**

En el contexto de este análisis, se plantea indicar la necesidad de diseñar un plan de promoción de la salud mental en igualdad. Adaptar y coordinar los planes de tratamiento y las intervenciones socio-sanitarias con dispositivos especializados y comunitarios de atención integral, específicos y adecuados a cada contexto, colectivo y necesidad. Una política clara de desconsumo se desarrollará mediante iniciativas adaptadas al sujeto, en colaboración con el tejido asociativo especializado y en coordinación con los servicios asistenciales y comunitarios. Diseñar tratamientos no solo basados en el síntoma y la comorbilidad, sino que aborden también la sobrerrepresentación de ciertos colectivos, con un enfoque de salud comunitaria en colaboración con la red asistencial. Consolidar el programa de prevención, tratamiento y reinserción sociolaboral inicial de personas con trastornos mentales asociados al consumo de drogas. Impulsar la disminución de los niveles de estigma y discriminación. Y para ello, desarrollar actividades formativas y divulgativas que sensibilicen y formen a todos los agentes intervinientes, e idear campañas activas de difusión en medios de



comunicación. Del mismo modo, diseñar servicios de atención a la diversidad cultural flexible a las características que presenta este fenómeno en los diferentes distritos y poblaciones, y que cuente con un análisis en profundidad de los aspectos culturales de cada colectivo para adecuar las adaptaciones interculturales pertinentes a este contexto. Reducir los tiempos de respuesta asistencial de personas en situación de disminución de autonomía. Proponer y aplicar sistemáticamente programas de apoyo y orientación familiar a los cuidadores. Ofrecer programas de intervención grupal y respiro familiar con una estructuración de la red y con una adecuación al entorno que demande tales sucedáneos.

### **7.1 Síntesis de los Puntos Clave**

1. El desarrollo de cualquier planeación desde el sector salud requiere que, desde la perspectiva global, se considere esta planeación, los problemas y las propuestas, tanto en su dimensión sectorial como en su relación con procesos sectoriales, intersectoriales y ciudadanos en un sistema de gobierno que tiene una concepción multinivel y multisectorial de la gobernabilidad y pretende asegurar la participación ciudadana y comunitaria en sus diferentes momentos. Los diagnósticos

generales y específicos, la fundamentación de sus propuestas y el marco normativo y financiero correspondientes son propios de este plan, por lo que se priorizará presentar el aporte de los informes referidos a un tema que remite a las autoridades regionales y locales del sector para su adecuación en los instrumentos técnicos y legales necesarios a su ámbito de competencia.

2. La información contenida en la Propuesta del Eje Temático de Salud Mental es relevante para definir, por primera vez, una Política Nacional de Salud Mental en el contexto del actual modelo de aseguramiento, integración de servicios y prestación de servicios basada en el riesgo. Desde su perspectiva regional, la propuesta aborda el tema:

a) con base en un diagnóstico epidemiológico que demuestra el gran peso de las enfermedades mentales y trastornos del comportamiento en el conjunto de las cargas de las enfermedades del país y una alta prevalencia de este tipo de trastornos a temprana edad, cuya atención y tratamiento se inician tardíamente;

b) revelando la fuerte asociación entre estos trastornos y el suicidio, cuya tasa se incrementó en el país en los últimos años;

c) evidenciando la baja cobertura del acceso a los servicios, escaso acceso de los



servicios comunitarios acomodados a las necesidades del paciente y la familia, barreras para el acceso al empleo, la educación y la familia;

d) con una gran demora de los pacientes para lograr su recuperación por barreras de acceso a tratamientos adecuados y suficientes, lo que conlleva a un elevado gasto para las familias y el paciente.

## **7.2 Directrices para la Implementación**

El sistema debe generar espacios de coordinación intersectorial con otras políticas públicas y con otros estamentos de la sociedad con responsabilidad en la materia, respecto de seguridad pública, en términos de empleo e ingreso, y por supuesto con la ciudadanía para el abordaje de la convivencia.

Es esencial disponer de una amplia y completa red de servicios de atención, orientación, apoyo y tratamiento, dotada de todos los recursos necesarios para abordar de manera efectiva los desafíos de salud mental. Comprender que la salud mental no puede lograrse únicamente a través de acciones individuales, sino que requiere un enfoque colectivo y holístico para abordar la complejidad de los problemas. Por lo tanto, el sistema debe establecer y fortalecer

alianzas estratégicas con instituciones de diversos sectores, así como con organizaciones comunitarias. Los bancos son actores clave en términos de prevención, ya que promueven el desarrollo social y contribuyen a reducir las desigualdades, fortaleciendo así la salud mental de los individuos, las familias y las comunidades en general. Sin embargo, a pesar de la existencia de estas importantes entidades, un alto porcentaje de la población no recibe el tratamiento adecuado para sus problemas de salud mental. Hasta ahora, se ha hecho poco esfuerzo para identificar a estas personas y ofrecerles intervenciones efectivas, en cambio, existe la expectativa de que las personas acudan por sí mismas a buscar los servicios necesarios.

Para abordar eficazmente los desafíos de la salud mental a nivel comunitario, es imprescindible adoptar un enfoque socio-comunitario, esto implica que el equipo de salud del establecimiento trabaje en colaboración con actores externos, desarrollando acciones orientadas a promover la salud mental, prevenir trastornos y promover la recuperación.

Es fundamental buscar y llegar a las personas que no utilizan los servicios de salud mental, abordando sus problemas directamente en su entorno cotidiano y

teniendo en cuenta las diferentes dimensiones de sus vidas, como su contexto cultural, laboral, familiar y social.

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen al Grupo de Investigación en Salud pública GISP CIECO y a la Asociación de Graduados de Enfermería AGENF por su apoyo y valiosa colaboración.

## **FINANCIACIÓN**

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## **CONTRIBUCIONES**

Declaramos que todos los autores:

1. Han participado en la concepción y diseño del manuscrito, como también en la adquisición y en el análisis e interpretación de los datos del trabajo.
2. Han colaborado en la redacción del texto y en sus revisiones.
3. Han aprobado la versión que finalmente será publicada.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 1946 Disponible en: <https://www.who.int/es>.
2. Sanabria-Mazo, Juan P., et al. "Impacto de la pandemia de COVID-19 en la salud mental en Colombia." Editorial CES (2021).
3. Lozano-Rodríguez, Felipe, Cristian Fernán Muñoz-Muñoz, and Enmanuel González-Martínez. "La tutela del derecho a la salud mental en época de pandemia." *Opinión Jurídica* 19.SPE40 (2020): 369-392.
4. Ministerio de Salud Pública, Plan Decenal. "Pública 2022-2031" Ministerio de Salud 1 (2022). Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/plandecenal/Paginas/PDSP-2022-2031.aspx>
5. Sánchez Correa, María de los Ángeles, and Zulma Liliana Cabra Ángel. "Análisis de la salud mental en Colombia y la implementación de la política pública nacional de salud mental 2018." (2021).
6. Congreso de la República de Colombia. Ley estatutaria 1751. (2015). Colombia: [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Ley%201751%20de%202015.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%201751%20de%202015.pdf)

7. Vélez, Eliana María Montoya, et al. "Aproximación a la concepción de la salud mental para los pueblos indígenas de Colombia." *Ciência & Saúde Coletiva* 25.3 (2020): 1157-1166.
8. Ministerio de Salud y Protección Social. (2023). [Internet] Encuesta de percepción de los colombianos sobre la salud mental, su cuidado y valoración. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/Paginas/66-porciento-de-colombianos-declara-haber-enfrentado-algun-problema-de-salud-mental.aspx#:~:text=Esta%20encuesta%20fue%20realizada%20entre,alg%C3%BAn%20problema%20de%20salud%20mental>.
9. Procuraduría General de la Nación. Boletín 1348-2023. Suicidio disparado en Colombia. Disponible en:  
<https://www.procuraduria.gov.co/Pages/suicidio-disparado-colombia-cuenta-trastornos-mentales-procuraduria.aspx>
10. Ministerio de Salud y Protección Social. (2013). Congreso de la República de Colombia. Ley 1616 del 21 de enero de 2017. [Internet] [citado el 8 de enero de 2024]. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1616-del-21-de-enero-2013.pdf>
11. Unicef.org. [citado el 8 de enero de 2024]. Estado Mundial de la infancia 2021. En mi mente. Disponible en:  
<https://www.unicef.org/media/114641/file/SOWC%202021%20Full%20Report%20Spanish.pdf>
12. Unicef.org. [citado el 21 de mayo de 2024]. De salud mental sí hablamos”: UNICEF Colombia propone abrir una conversación sobre la salud mental de niños, niñas y adolescentes. Disponible en:  
<https://www.unicef.org/colombia/comunicados-prensa/de-salud-mental-s%C3%AD-hablamos-unicef-colombia-propone-abrir-una-conversaci%C3%B3n-sobre>
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Salud mental: asunto de todos [Internet]. [citado el 16 de marzo de 2024]. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Salud-mental-asunto-de-todos.aspx>
14. Instituto de Medicina Legal y Forense. Subdirección de servicios forenses. Boletín estadístico mensual Niños, Niñas y Adolescentes. [citado el 28 de abril de 2024]. Disponible en:  
[https://www.medicinalegal.gov.co/documentos/20143/1003447/Boletin\\_NNA\\_abril\\_2024.pdf](https://www.medicinalegal.gov.co/documentos/20143/1003447/Boletin_NNA_abril_2024.pdf)
15. Instituto Nacional de Salud 2023. Identificación de barreras de la depresión no

atendida en Colombia y recomendaciones de política. [citado el 15 de diciembre de 2023]

Disponible en <https://www.ins.gov.co/Direcciones/ONS/publicaciones%20alternas/Policy%20Brief%20Identificaci%C3%B3n%20de%20barreras%20de%20la%20depresi%C3%B3n%20no%20atendida%20en%20Colombia%20y%20recomendaciones%20de%20pol%C3%ADtica.pdf>

16. Stuckler D, Basu S, Suhrcke M, Coutts A y McKee M. Lancet 2009. El desempleo aumenta los suicidios y los homicidios. Neurología [Internet]. Neurologia.com. [citado el 15 de diciembre de 2023]. doi:10.1016/S0140-6736(09)61124-7

Disponible en: <https://neurologia.com/noticia/1697>

17. Torres Y, Dra HC. Costos asociados con la salud mental [Internet]. Org.co. [citado el 15 de diciembre de 2023]. Rev. Cienc. Salud. Bogotá, Colombia, 16 (2):182-187. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v16n2/1692-7273-recis-16-02-182.pdf>

18. Organización Mundial de la Salud. La inversión en el tratamiento de la depresión y la ansiedad tiene un rendimiento del 400% [internet]. n.d. [citado 16 de diciembre de 2023]. Disponible en:

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/depression-anxiety-treatment/es/>

19. Leiva-Peña, Varinia, Patricia Rubí-González, and Benjamín Vicente-Parada. "Determinantes sociales de la salud mental: políticas públicas desde el modelo biopsicosocial en países latinoamericanos." *Revista Panamericana de Salud Pública* 45 (2021).

20. Ghiasi N, Azhar Y, Singh J. Enfermedad psiquiátrica y criminalidad. National Library of Medicine.[citado el 20 de diciembre de 2023]. [Internet]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/books/NBK537064/?x\\_tr\\_sl=en&x\\_tr\\_tl=es&x\\_tr\\_hl=es&x\\_tr\\_pto=sge](https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/books/NBK537064/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=es&x_tr_hl=es&x_tr_pto=sge)

21. Pabón Basto Albis Yomaira. Intentos de suicidio y trastornos mentales. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2021 Ago [citado 2024 Enero 25]; 20( 4 ) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2021000400018&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2021000400018&lng=es). Epub 10-Ago-2021.

22. Agudelo-Hernández, Felipe, et al. "Brechas en la atención primaria en salud mental en Chocó, Colombia: barreras y desafíos." *Revista Panamericana de Salud Pública* 47 (2023): e138.

23. Ministerio de Salud y Protección Social. (2016). Manual metodológico de participación ciudadana. Ministerio de Salud y Protección Social. (2018). Documento con lineamiento para transversalización de la política de participación social en salud.
24. Ministerio de salud y protección social. (2022) Metodología de participación social para el proceso de formulación del Plan Decenal de Salud Pública 2022- 2031. [<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/metodologia-participacion-social-formulacion-pdsp-2022-2031.pdf>]
25. Monroy-Sánchez, Diana Carolina. "Naturaleza del acceso a los servicios de salud mental de la población adulta víctima del conflicto armado en Colombia." *Revista Salud Bosque* 10.1 (2020).
26. Téllez Bedoya, Carlos Arturo, and Carolina Téllez Bedoya. "Retos de la salud mental para la cuarta revolución industrial en las empresas de Colombia." *Tendencias* 23.2 (2022): 329-355.
27. Hernández Rincón, Erwin Hernando, et al. "La salud pública como pilar para la educación de los profesionales de salud en Colombia." *Educación Médica Superior* 34.1 (2020).
28. Rodrigues TFCS, Cardoso LCB, Silva M, Paiano M, Salci MA, Radovanovic CAT. Perspectivas para el uso de la telemedicina en la atención de salud mental en atención primaria. *Enfermagem em Foco* 2022;13. Disponible en <https://enfermfoco.org/article/perspectivas-para-o-uso-da-telemedicina-no-atendimento-de-saude-mental-na-atencao-primaria/>
29. Reyes, Andrés Camilo Delgado, and Andrés Felipe Agudelo Hernández. "La psicología clínica como disciplina de entrada y articuladora de las rutas en salud mental en Colombia." *Psicoespacios* 16.29 (2022): 1-9.
30. Salazar Villegas, B., López-Mallama, O. M., & Mantilla Mejía, H. (2023). Evolución Normativa de Promoción de la Salud y Prevención de la Enfermedad en Colombia 1993 a 2021. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(3), 6375-6393. [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v7i3.6638](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i3.6638)
31. Hernández-Carrillo, Mauricio, et al. "Caracterización de la consulta de salud mental comunitaria de un centro de atención primaria en Cali, Colombia." *Revista colombiana de psiquiatría* (2021).
32. Agudelo Hernández, Felipe. "Las políticas del acontecimiento en los grupos de ayuda mutua (GAMJ) de salud mental juvenil en Colombia." (2022).
33. Briñez, Leidy Lorena Herrera. "Representaciones sociales de los términos

salud mental y enfermedad mental en una institución de educación superior en Colombia." *Revista Iberoamericana de Psicología: Ciencia y Tecnología* 15.2 (2022): 85-96.

34. Ministerio de Salud y Protección Social. (2013b). *Sistematización de la estrategia de movilización social: Una construcción colectiva y nacional. Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021.*

35. Ministerio de Salud y Protección Social. (2019). *Experiencias representativas en el territorio nacional sobre participación social en salud.* Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/GT/experiencias-representativas-teritorio.pdf>

36. Betancur, Catalina Betancur, Diego Alveiro Restrepo Ochoa, and Beatriz Elena Arias López. "Experiencias de promoción de la salud mental en países latinoamericanos: ¿de qué promoción se trata?" *Revista de Psicología:(Universidad de Antioquía)* 12.1 (2020): 111-133.

37. González, A., C. García-Viniegras, and A. Ruiz. "Consideraciones acerca del bienestar psicológico." *Revista Electrónica de Psicología Iztacala* 17.3 (2014): 1108-1140. Disponible en: [https://revistas.unam.mx/index.php/rep/artic le/download/47410/42673/0](https://revistas.unam.mx/index.php/rep/arte/download/47410/42673/0)

38. Muñoz, Luís Fernando, Claudia Ximena Muñoz, and José Miguel Uribe-Restrepo. "La rehabilitación psicosocial en Colombia: la utopía que nos invita a seguir caminando." *Avances en Psicología Latinoamericana* 38.3 (2020): 1.

39. Ortega, Mely Isabella Serna, et al. "Características psicológicas, estilos de vida y hábitos alimentarios en estudiantes universitarios en Medellín, Colombia." *Revista Salud Pública y Nutrición* 21.2 (2022): 9-19.



## NOVEL APPROACHES IN HIV-1 CURE: GENETIC EDITING AND GENE REPRESSION TECHNIQUES. TOPIC REVIEW

**Nuevos Enfoques en la Cura del VIH-1: Técnicas de Edición Genética y Represión Génica.  
Revisión de Tema**

**Nicolás A. Castilla S<sup>1</sup>**  Estudiante de Tercer semestre de Medicina.

### Artículo de revisión

**Recibido:** 06 de abril  
2024

**Aceptado:** 16 de  
mayo de 2024

**Publicado:** 05 junio  
2024

 10.19053/uptc.2744953X.17659



### Como citar este artículo:

Castilla, N. Novel approaches in hiv-1 cure: genetic editing and gene repression techniques. Topic review. Salud y Sociedad UPTC Volumen 9 Número 1. 2024

<sup>1</sup> Universidad Industrial de Santander, \*Autor en correspondencia: nico8050cast@gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** The worldwide challenge presented by human immunodeficiency virus type 1, affecting 39 million individuals, endures despite the highly active antiretroviral therapy. Limitations of it, including insufficiently addressing viral reservoirs leading to prolonged drug toxicity, resistance concerns, and economic burdens, have fueled exploration into alternative approaches. Gene editing and gene repression techniques have emerged as potential solutions. **Objective:** Conduct a comprehensive analysis of recent research following Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines, focusing on genetic modification and gene repression in HIV-1-infected samples. **Methods:** A meticulous search identified 413 articles, of which 76 met strict criteria. Inclusion criteria involved studies on gene editing and HIV-1 expression (2019–2023), emphasizing CCR5 repression. Exclusions targeted weak evidence, lacking practical efficacy, and non-relevance to HIV-1 or genetic tools. Duplicates and non-open-access articles were also excluded. **Results:** The identified strategies show promise in their ability to mitigate the chronicity of the infection. However, challenges such as off-target effects, ethical considerations surrounding in vivo, ex vivo, and germ line editing and variable efficacy across studies are evident. The imperative for continued evaluation, refinement of techniques, and the development of effective administration methods is underscored. **Conclusions:** This topic review provides a nuanced exploration of recent advancements in gene editing and gene repression techniques for managing HIV-1. While the findings suggest promising avenues, the identified challenges necessitate ongoing research and innovation in order to harness the full potential of these strategies in the quest for an effective HIV-1 solution.

**KEYWORDS:** HIV-1, RNA interference, miRNA, siRNA, Gene silencing, CRISPR-Cas Systems, Receptor CCR5

## RESUMEN

**Introducción:** El reto global del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, afectando a 39 millones de personas, persiste pese al éxito de la terapia antirretroviral de gran actividad. La resistencia viral, toxicidad a largo plazo y cargas económicas han impulsado la exploración de técnicas de edición genética y represión de expresión génica como soluciones potenciales.



**Objetivo:** Realizar un análisis exhaustivo de investigaciones recientes siguiendo las pautas de Elementos de Informes Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis, centrándose en la modificación genética y la represión genética en muestras infectadas por VIH-1. **Métodos:** Se identificaron 413 artículos, de los cuales 76 cumplían criterios. Los criterios de inclusión incluyeron estudios sobre edición de genes relacionados con expresión del VIH-1 (2019-2023), enfatizando la represión de CCR5/CXCR4. Las exclusiones se aplicaron en pruebas débiles, sin eficacia práctica y sin relevancia al VIH-1 o las herramientas genéticas, así como los duplicados y los artículos que no eran de acceso libre. **Resultados:** Hay estrategias que muestran promisorias capacidades para reducir la cronicidad de la infección, pero se enfrentan a desafíos notables como los efectos fuera del objetivo, dilemas éticos en la edición in vivo, ex vivo y de la línea germinal, y variabilidad en la eficacia entre estudios. Remarca la necesidad de evaluación, mejorar técnicas y desarrollar métodos de administración más eficaces. **Conclusiones:** Esta revisión de tema destaca avances recientes en edición genética para VIH-1. Aunque prometedores, los desafíos demandan investigación continua para aprovechar plenamente estas estrategias en la búsqueda de una cura eficaz.

**PALABRAS CLAVE:** VIH-1, Interferencia de ARN, miARN, siARN, Silenciador del Gen, Sistemas CRISPR-Cas, Receptor CCR5

## INTRODUCCIÓN

### HIV in public health

In 2022, the prevalence of human immunodeficiency virus infections persisted as a substantial and enduring global public health concern. In 2022, the global population of individuals living with human immunodeficiency virus (HIV) amounted to 39.0 million, comprising 37.5 million adults and 1.5

million children. Notably, 86% of these individuals were aware of their diagnosis, with a predominant concentration of cases (25.7 million) in Africa [1, 2]. While HIV infection is no longer a death sentence, the success of these therapies has led to decreased public awareness and increasing infection rates, particularly in Africa, Asia, disadvantaged communities in North America, and Europe. Despite the progress, HIV/Acquired

immunodeficiency syndrome (AIDS) remains a significant infectious disease with a large number of people living with HIV, and a cure has not yet been developed, even though millions have died from HIV/AIDS-related diseases [3]. Around 1.3 million individuals acquired new HIV infections, with ninety-five percent of the cases predominantly concentrated in developing countries [4]; down from the peak in 1995 when there were 3.2 million new infections, with a significant portion of these new cases occurring among women and girls. In 2022, AIDS-related illnesses claimed the lives of 630,000 individuals, with a range of 480,000 to 880,000. Additionally, there were variations in access to antiretroviral therapy among different demographics. HIV prevalence rates were notably higher among key populations, including sex workers, men who have sex with men (MSM), individuals who inject drugs, transgender persons, and those in prison. Progress was made toward the 95-95-95 targets in 2022; a considerable portion, 86%, of individuals with HIV were aware of their status, while 89% of them had access to treatment, and an impressive 93% of those on treatment achieved viral suppression. Investments reacting to the

therapeutic intervention of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) reached a substantial level, approximately US\$20.8 billion in 2022, with around 60% coming from domestic sources, but Joint United Nations Programme on HIV and AIDS estimates that US\$29 billion will be required in 2025 to eradicate AIDS as a menace to public health [1]. Highly active antiretroviral therapy (HAART) has been a transformative development in the treatment of AIDS, changing it transforming it from a perilous and difficult-to-treat illness into a controllable medical condition. However, the need for lifelong treatment and the absence of a definitive cure continues to be significant challenges for many individuals living with AIDS [5-8]. Effectiveness of HAART against HIV is hindered by several factors, including low oral bioavailability, challenges in adhering to drug regimens, elevated side effects because of the need for elevated and frequent doses, coupled with the substantial expenses linked to the therapy [9-11]. Additionally, funding for antiretroviral therapy (ART) initiatives in nations with lower and moderate incomes encounter challenges related to long-term viability. To address these issues, a

curative intervention for HIV is being explored, with complete virus eradication as the ultimate goal. Assessment of therapeutic options through clinical examination often involves treatment interruption, posing risks not only to individuals but also to their sexual partners. Hence, prioritizing the discovery of non-viral biomarkers that forecast the recurrence of viral activity is of utmost importance. Even with suppressive ART, HIV may persist due to minimal viral replication in specific regions. Ultimately, the cost-effectiveness and ease of administration of any curative intervention will be essential factors in determining its global feasibility, especially in resource-limited settings [12]. The "Undetectable = Untransmissible" message is important for reducing the stigma associated with HIV and promoting the understanding that individuals living with HIV who are on effective treatment can lead healthy lives and do not pose a significant risk of transmitting the virus to their partners [13].

### **HIV Life Cycle**

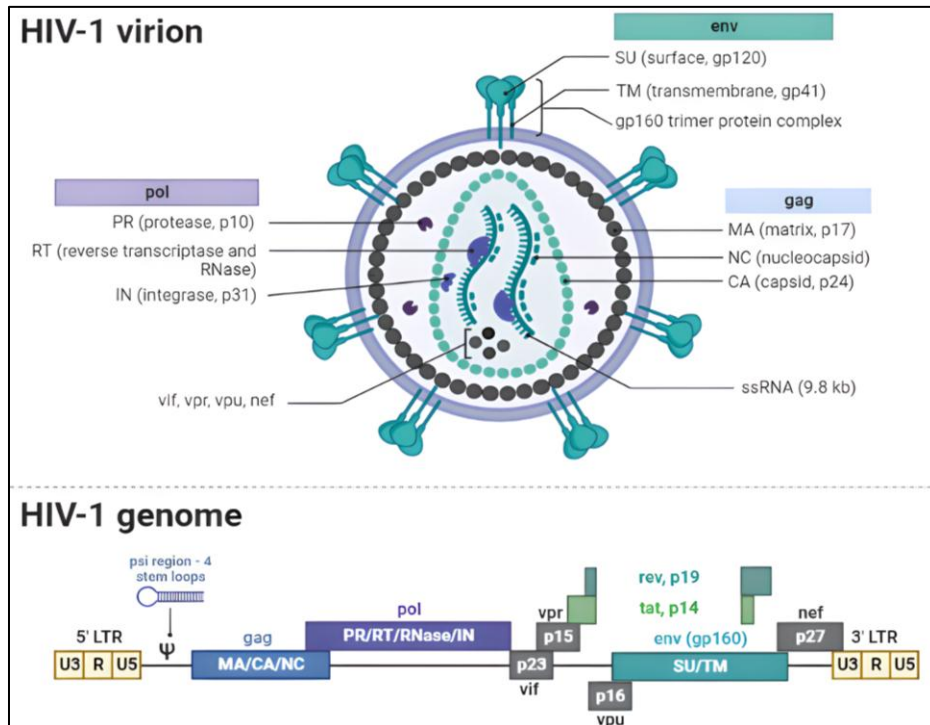
HIV-1, (Figure 1), originated from chimpanzees and gorillas, has a genome

of 9.8kb of information. Within the HIV genome, there are two extended terminal repeat (LTR) regions, bounding nine genes. These genes encompass structural elements (gag, pol, env), regulatory components (tat, rev), and additional genes (vif, vpr, vpu, nef) [14]. HIV-1 invades cells through the affinity that gp120 has with the chemokine receptor type 5 (CCR5) and C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) [15]. It gains entry into cells attaching to gp120 surface protein to the cellular receptor CD4. CCR5 functions as the primary co-receptor for CCR5-tropic HIV-1 (R5), while CXCR4 serves as the co-receptor for CXCR4-tropic HIV-1 (X4), which is prevalent in late-stage infections [4, 16]. It's worth noting that CCR5, while a potential target for HIV-1 inhibition, also assumes pivotal functions in inflammatory signaling and is ubiquitously expressed across diverse immune cell types, extending beyond CD4+ T cells, which serve as the main host cells for HIV-1 [10, 17, 18]. Once HIV-1 enters the host, it traverses the mucosal barrier and binds to CD4+ receptors found on diverse immune cells, such as monocytes and CD4+ T lymphocytes. The virus utilizes its surface

glycoprotein gp120 to bind to these receptors, triggering alterations in the structure of gp120, enabling its attachment to chemokine coreceptors CCR5 or CXCR4. CCR5 is primarily found on CD4+ T cells, while CXCR4 is found on other immune cells. This binding leads to fusion between viral gp41 and the cell membrane, enabling the capsids to access into the cytoplasm of the cell. Once there, the capsids use microtubules motors to be transported to the nuclear region, where the reverse transcription starts its process until the significance of CCR5 as a potential target for interventions against the virus [21].

capsid arrives at the nucleus, through the nuclear pore complex [19, 20]. The env gene, responsible for encoding the viral glycoprotein gp160, is pivotal in determining the virus's tropism and binding to host cell receptors. Specifically, HIV-1 requires binding to the CD4 molecule in conjunction with the coreceptors mentioned, for host cell entry. Notably, individuals with a specific mutation in the CCR5 gene, causing reduced CCR5 expression, show resistance to HIV-1 infection. This genetic variation underscores the

**Figure 1.** HIV-1 virion and genome. *Source:* Prepared by the author.



The HIV-1 virus possesses a structured genome comprising essential genes, including Long Terminal Repeats (LTR) for gene expression regulation and integration, Group-Specific Antigen (gag) for core structure formation, DNA Polymerase (pol) for replication enzymes, Viral Infectivity Factor (vif) for infectivity enhancement, Viral Protein U (vpu) for viral release, Envelope (env) for entry glycoproteins, and Negative Regulatory Factor (nef) for replication and immune regulation. These genes collectively define the genetic makeup of HIV-1, playing critical roles in its life cycle. The virion, representing the complete viral particle, incorporates these genetic elements along with other necessary viral and host cell components for assembly and infectivity.

Inside the host cell's nuclei, reverse transcriptase is activated, converting the HIV single RNA genome into complementary DNA (cDNA). Subsequently, this proviral DNA is conveyed into the host cell genome, guided by integrase and host factors, and incorporated into the genomic material of the host cell. Following integration, viral transcription is facilitated by factors like tat and tar, leading to translation, post-

translational modifications, and protease-mediated processing and packaging of viral proteins into new viral particles [4].

### **Antiretroviral Therapy**

HIV-1 infection has been effectively managed through the administration of HAART, involving combinations of three or more drugs [23]. However, long-term use of this therapy is associated with certain side effects, including accelerated aging with detrimental impacts on various organs, as well as elevated susceptibility to mental health issues, including major depressive disorder [24]. This is also linked to persistent immune activation, particularly monocyte activation, and enduring toxicity. There exist over 25 antiretroviral medications accessible for the treatment of HIV-1, and various combinations have proven successful in diminishing mortality and morbidity in infected individuals. However, these medications don't address the integrated proviral genome within host cell chromosomes, leading to the persistence of viral infection, and viremia rebounds upon therapy cessation. Consequently, lifelong administration of these drugs is required, resulting in diverse drug-

induced toxicities and comorbidities, especially linked to the aging process.

Providing HAART to all HIV-positive individuals, especially those in resource-limited settings, remains challenging due to various factors, such as the imperative for strict adherence, potential drug toxicity, drug interactions, and enduring immune dysfunction. [25]. As a result, there is an increasing focus on seeking a cure for HIV rather than solely managing its replication. Chronic kidney disease risk is heightened, especially with drugs like Tenofovir disoproxil fumarate, which can lead to tubulopathy in a small percentage of recipients. Factors like diabetes, immunodeficiency, and prolonged exposure to ritonavir-boosted protease inhibitors can further increase this risk. Ritonavir initiates cytotoxic impacts, resulting in stress on the endoplasmic reticulum and dysfunction of the mitochondria. Moreover, liver diseases stand out as a significant comorbidity linked to antiretroviral therapy, contributing to 13% of fatalities in individuals with HIV [6, 26]. Moreover, prevalence of drug resistance in individuals receiving lifelong ART rises, resulting in the dissemination of HIV strains resistant to drugs [23, 27].

LTR is a critical component of the HIV-1 genome because it contains various cis-regulatory elements that play a crucial role in controlling viral transcription [28]. It has been observed that HIV-1 possesses the capability to resume its replication activity subsequent to the discontinuation of HAART, leading to the infection of new host cells, particularly targeting CD4+ T lymphocytes [15].

### **Neurological compromise due to HIV infection**

In individuals with HIV infection, a significant proportion, ranging from 18% to 50%, will experience neurological and cognitive changes. These changes can manifest as various symptoms, including memory loss, behavioral alterations, declining mental sharpness, difficulties in concentration, and motor dysfunction [29]. The progression of acute HIV infection commonly transpires within the initial four weeks subsequent to the transmission of the viral agent. During this period, HIV undergoes replication and it disseminates from the point of entry to diverse tissues. Simultaneously, the mounting of a defense mechanism against the virus promptly initiates,

resulting in the synthesis of anti-HIV antibodies.

The entry of HIV into the central nervous system (CNS) is postulated that the process takes place via infected lymphocytes and monocytes that traverse the blood-brain barrier (BBB). The HIV proteins and the consequent immune reactions have the capacity to disturb the integrity of the intercellular junctions within the BBB, thereby facilitating the ingress of immune cells harboring the virus into the CNS. Proinflammatory cytokines and chemokines function to augment the migration of immune cells to the brain, amplifying the viral recount within the CNS and immune responses are elicited from resident macrophages and microglia. Changes in the condition of the brain's blood vessels, as indicated by the presence of cerebral small vessel disease, have been noticed in individuals undergoing ART. Additionally, research suggests a potential connection between emtricitabine and the emergence of this brain vessel disease in the white matter of the brain [30]. Once HIV gains entry into the CNS, it infects resident cells, including microglia and astrocytes. Despite the initial belief that astrocytes lacked the capacity for productive

replication of viral DNA, contemporary research has revealed that human astrocytes can indeed undergo infection through a CD4-independent, CXCR4-dependent mechanism. This results in the generation of infectious viral particles. Furthermore, the viral protein Tat plays a crucial role in causing disruption to the BBB and triggering inflammation within the CNS. This includes the activation of the complement system within the CNS. The complex interplay between HIV infection, the CNS, and the immune response underscores the challenges in managing HIV-associated neurological complications [31].

Infection of the CNS by HIV can give rise to neurological complications, including cognitive impairment and neurodegeneration. HIV-related neurocognitive disorders span a spectrum, encompassing asymptomatic neurocognitive impairment to the more advanced condition known as HIV-associated dementia [7]. The brain poses a considerable obstacle to both drug penetration and immune surveillance, primarily attributed to the formidable barrier presented by the BBB, resulting in limited genetic information exchange between brain-confined virus populations



and those in the bloodstream. Despite patients achieving undetectable viral levels in the blood under HAART, up to 50% may experience milder forms of HIV-Associated neurocognitive disorder, providing evidence for the presence of cellular reservoirs within the CNS. There, various types of infected cells have been identified: astrocytes, cells of the monocyte lineage, and microglial cells, which form reservoirs shortly after HIV-1 infection. Among these, microglial cells are acknowledged as a principal reservoir within the brain, with astrocytes' status as true reservoirs still debated. Understanding the molecular processes dictating HIV-1 latency within microglial cells is crucial for developing innovative strategies to target these reservoirs effectively [32].

### **Inability to eradicate HIV-1**

In the past, efforts in HIV-1 cure research have predominantly focused on the complete eradication of the latent reservoir of cells containing transcriptionally silent yet functionally proviruses, the viral reservoirs. When we talk about viral reservoirs, it is referring to those cells or locations that harbor HIV proviral DNA even under ART. It has

been demonstrated that HIV-1 can infect neurons and microglia cells [24]. However, a challenge in evaluating the efficacy of these curative approaches lies in accurately quantifying the magnitude of the viral reservoir in the human body of an infected person. Frequently, the size of the reservoir has been overestimated in measurements due to the presence of defective proviruses. This presents a challenge in developing effective HIV-1 eradication approaches [32]. Patients with HIV infection face an elevated risk of experiencing AIDS-related syndromes, encompassing diverse hematological malignancies such as lymphomas, multiple myeloma and leukemia [22]. As of now, effective vaccines or a definitive cure for HIV infections are currently unavailable. Cells within the latent reservoir have the potential to undergo activation at any given moment, leading to virus production and the potential for rekindling viral replication if therapy is discontinued [23, 33]. This highlights the ongoing challenges in managing HIV and the need for continued research and innovation in the field. Latent reservoirs of HIV are formed in the initial phases of HIV infection, and the virus's genetic material becomes integrated into the



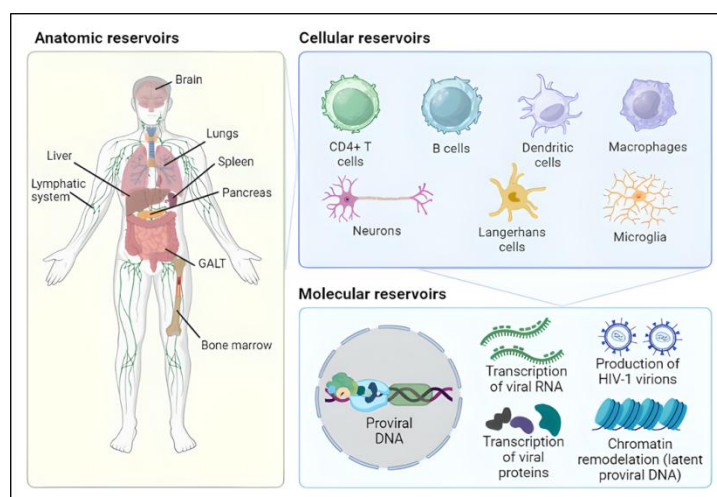
genome of infected cells. Subsequently, it remains transcriptionally silent, rendering it imperceptible to the immune system. Despite the administration of appropriate ART, latent HIV can endure within the quiescent memory CD4<sup>+</sup> T cells of individuals who are infected [34]. If ART is discontinued, HIV can reactivate and resume replication, leading to disease progression [15, 22]. The median duration until the reappearance of the virus at a concentration equal to or exceeding 1000 HIV RNA copies per milliliter was 22 days [35]. Notably, microglia, a type of cell in the brain, have been identified as key contributors to these viral reservoirs. Additionally, epithelial cells, such as renal tubular epithelial cells, have shown susceptibility to HIV infection. This complex network of latent reservoirs presents a formidable challenge for efforts aimed at HIV eradication. Understanding the intricacies of these reservoirs is critical for developing therapies that can reactivate latent HIV, making it vulnerable to the host immune system or other interventions, ultimately attaining a state of functional cure for HIV. Moreover uncovering the mechanisms that underlie the establishment of these reservoirs [37].

To achieve a cure, it is essential to eliminate viral reservoirs that establish themselves in specific body locations since HAART cannot eradicate them. These reservoirs, largely found in CD4<sup>+</sup> T cells like naive and Rho (memory) effector CD4<sup>+</sup> T cells, persist in a latent state during treatment, with a frequency of approximately  $10^{-7}$  per resting CD4<sup>+</sup> T cells. Eradicating these reservoirs is a pivotal challenge in curing HIV infection [34, 35]. The primary cellular component of the HIV reservoir consists of resting memory CD4<sup>+</sup> T cells. These cells contain HIV genomes capable of replication, and they are impervious to both ART and immune responses. Additionally, HIV reservoirs are found in various tissues, including lymphoid organs and tissues, as well as sites that have distinctive immunological and pharmacological attributes that contribute to the persistence of HIV, and where certain studies propose that continuous HIV replication and evolution take place in it, like the CNS, lungs, liver, bone marrow, and reproductive tissues [8, 25, 38]. The formation of viral reservoirs, along with HIV-1's strong affinity for CD4<sup>+</sup> T cell lymphocytes, constitutes the principal obstacle in the quest for a

functional cure [7, 39-41]. Lymph nodes are particularly challenging for an HIV cure due to three reasons: they house follicular T helper cells, a key contributor to latency persistence; they facilitate these cells infection by keeping them close to follicular dendritic cells in B-cell follicles; these cellular entities exhibit a comparatively diminished susceptibility to pharmacological agents than other tissues. Other HIV special reservoirs are the genital tract and the brain, with reservoirs occurs primarily during the initial phases of HIV-1 infection. Notably, the predominant reservoirs are known to persist in the lymphatic system and the GALT [43].

instances where activated HIV-infected cells come into contact with resting T cells, there is a potential for the generation of latent viruses exhibiting diminished reactivation capabilities [42]. There are various cell types that can serve as reservoirs of viral particles (see Figure 2), with CD4+ T cells, dendritic cells, B cells, macrophages, and certain Langerhans cells representing prominent instances. The establishment of these Emerging research has shed light on the existence of latent reservoirs in hematopoietic progenitor cells and CNS.

**Figure 2.** Viral reservoirs. Source: Prepared by the author.



At the molecular level, HIV-1 viral reservoirs may contribute to latent infection by actively producing functional or non-functional virions (viral RNA or protein transcript only) that maintain a chronic inflammatory state.

As a result, the attention has shifted to achieving a functional cure, characterized by inhibiting the virus without the ongoing need for HAART or the complete eradication of latent reservoirs [6]. The primary focus of HIV-1 research is to discover methods for eliminating or permanently deactivating the latent reservoir of integrated proviral DNA, responsible for viral rebound upon discontinuation of ART [44]. In terms of HIV persistence, despite ART, the HIV reservoir remains stable after around 4 years [45].

To be considered a true cellular reservoir, a cell must meet certain criteria, including integration of viral DNA into the host cell genome, the capacity to host the virus in a quiescent state, and the potential to generate active viral particles upon activation. Commencing ART during this early stage of infection does not preclude the formation of latent infected cells. While early treatment can diminish the size and distribution of the HIV reservoir, it cannot completely forestall its establishment [46]. The elucidation of mechanisms responsible for the persistence of HIV remains a contentious subject among researchers.

Certain investigations propose that sustained HIV replication and evolutionary processes take place in sanctuary sites, contributing to the replenishment of the viral reservoir. The genetic diversity of HIV subtypes can also influence drug resistance mutation fitness, challenging previous assumptions based on analyses of a single subtype (B subtype) of HIV-1 sequences [38]. HIV-1 employs the viral protein Tat to boost its transcription and regulate cellular gene expression, acting as a switch between latent and active transcription states. Nascent pre-mRNAs, including those of HIV-1, acquire a 7-methylguanylate cap at their 5' end after reaching a specific length. HIV-1 pre-mRNA can undergo multiple splicing events, producing numerous proteins from a single transcript, with over half of full-length transcripts undergoing this process. The hyperphosphorylated form of RNA polymerase II plays a role in coordinating transcription and splicing by interacting with splice factors [11, 32].

### **Looking towards the definitive cure for HIV-1: genetic editing and mechanisms of gene expression repression**

The endeavor to achieve an HIV cure is closely linked to strategies aimed at eliminating viral reservoirs. In addition to traditional antiviral drugs, gene editing methods, notably the Clustered regularly interspaced palindromic repeat-Cas system (CRISPR-Cas), which was originally discovered as a defense mechanism in prokaryotes against viral infections, is a powerful tool in genetic editing [33, 47]. CRISPR-Cas9 offers the capability to target both the host cell genome and the genomic material of proviral DNA [43]. In the context of CRISPR-Cas, two highly effective strategies for genome editing are "deletion" and "knock-out". A minority of individuals demonstrate innate resistance to HIV-1 infection attributed to a specific genetic mutation called CCR5 $\Delta$ 32, wherein they are homozygous for a deletion of 32 base pairs in the CCR5 gene, experience a reduction or inhibition in the expression of the CCR5 receptor on their cell surfaces. The CCR5 deletion mutation renders the receptor non-functional, making it difficult for the virus to enter and infect cells.

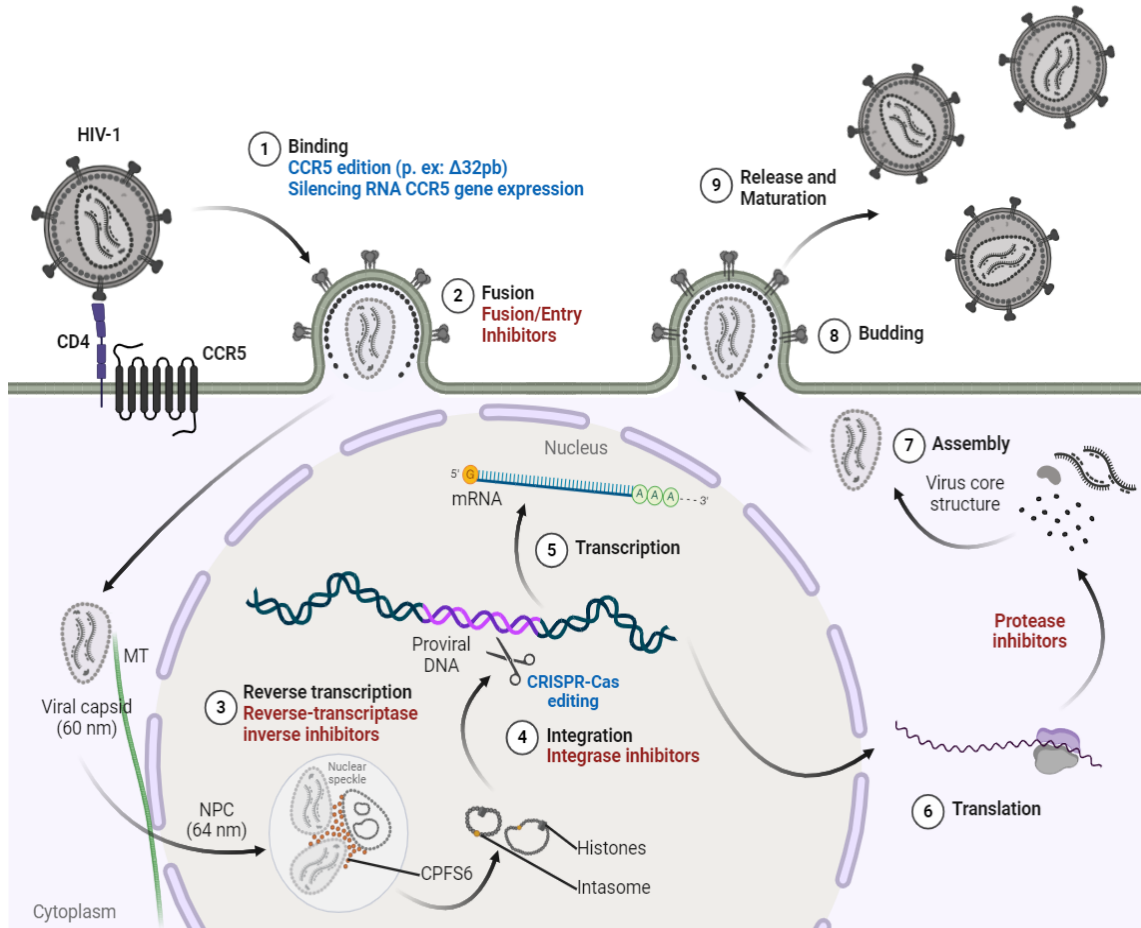
Importantly, this genetic mutation is not associated with major health risks [48]. Challenges associated with HIV-1 infection, have spurred the advancement of novel molecular approaches aimed at eradicating the proviral reservoir. Gene therapy is perceived as a supplementary strategy to HAART, contingent upon the establishment of a secure protocol devoid of risks for HIV-infected individuals. The formulated molecular strategies are directed towards precisely editing the viral genome, ultimately seeking the complete eradication of the virus from infected cells [49].

Notably, the CCR5 knock-out strategy has shown promising results as it does not harm lymphocytes and demonstrates a high level of efficiency (see Figure 3). This approach holds significant potential for targeted genome editing to combat HIV infection and presents a valuable avenue for further research and development in the quest for effective treatments. The sequences that are preferred to be targeted with CRISPR-Cas are those that are the most conserved. Two sequences are in the single guide RNA (sgRNA) which are the spacer's transcript CRISPR RNA (crRNA) and the trans activating CRISPR RNA

(tracrRNA), The sgRNA can guide CRISPR-Cas9 to cleave DNA double strands with a high precision. The mending of this double-strand break can occur through two mechanisms: non-homologous end joining (NHEJ), which may result in DNA deletion, replacement, or insertion; and homologous-dependent repair aided by a donor template. [11, 50]. It has been searched to inflict damage to the proviral DNA sequence through CRISPR/Cas9, targeting to the LTR that the viral genome has for improving the connection of transcription factors that may allow the transcription of the genome, and also to signal the poli (A) tail to protect the transcript genes. It is necessary to have in mind that there is a potential off-target modification risk and the triggering of an innate immune response, causing toxicity in cells and viral escape [15]. CRISPR/Cas9 emerges as a potent gene therapy instrument for the eradication of HIV-1 infection, but it faces several obstacles, including viral DNA sequence diversity due to the high rate of mutations (1 in 1,700 nucleotides).

Hence, CRISPR can concomitantly cleave crucial rev and env genes, transcribed from the genomic segment but within distinct open reading frames. CRISPR has undergone testing for its effectiveness in targeting latent HIV-1 by manipulating proviral transcription, facilitated by a specialized Cas9 mutant. However, viral escape, immunogenicity, off-target effects, and effective delivery of the CRISPR/Cas9 system to the target cells continues to pose substantial challenges [51]. Research endeavors have explored the efficacy of CRISPR/Cas9 in the removal of integrated HIV-1 DNA and its potential synergistic action with ART for virus elimination. Promising results were seen in humanized mice subjected to a combination of ART and the genetic editing tool [7].

**Figure 3.** HIV infection cycle, current treatments (red), and potential cure approaches (blue). **Source:** Prepared by the author.



The HIV-1 replication cycle is a multifaceted process encompassing numerous steps. The HIV-1 replication cycle is a multifaceted process encompassing numerous steps. It begins with the virus binding to host receptors and introducing viral RNA into host cells. Subsequently, reverse transcriptase is utilized to synthesize viral DNA, which integrates into the nucleus of the host cell and undergoes transcription. Post-translational modifications occur within the ribosome, resulting in the formation of a functional virion. This assembly is formed and released from the cell, ultimately compromising the body's immune response and culminating in the establishment of AIDS. MT: Microtubules. CPFS6: Polyadenylation specificity factor 6. NPC: Nuclear pore complex.

Gene therapy is an attractive approach that delivers antiviral gene administering substances to cellular entities susceptible to HIV infection. Approaches involving gene expression modulation technologies, such as interference of RNA (RNAi) or CRISPR-Cas-mediated genome editing, present novel avenues for inhibiting HIV [52]. The formulation of a CRISPR-based therapeutic strategy against HIV-1 within these requirements will need a comprehensive methodology that seamlessly integrates bioinformatics, genetics, and functional studies. These components will work together to design highly specific molecules targeting conserved segments within the genomic structure of HIV-1, predict and mitigate off-target effects, and assess the functional impact of CRISPR-Cas9-mediated genome editing on the virus and host cells [26].

In the year 2020, the Nobel Prize in Chemistry was conferred upon Drs. Jennifer Doudna and Emmanuelle Charpentier in recognition of their pioneering contributions to the advancement of gene editing through the development of CRISPR-Cas guide RNAs (gRNAs). Their discoveries have revolutionized our ability to make precise

changes to DNA in mammals, plants, and microorganisms, offering hope for innovative strategies in HIV cure research [14].

Noting that the landscape of proviral reservoirs might be predominantly characterized by proviruses situated in heterochromatin regions, these proviruses may have limited ability to rebound in vivo. This phenomenon could elucidate the exceptional ability of elite controllers to sustain a prolonged, medication-free remission of HIV-1 infection. Formerly, the estimation suggested that a substantial reduction in HIV-1 reservoir cells of clinical significance might necessitate 70 or more years of uninterrupted ART. Nevertheless, these computations were derived from theoretical extrapolations utilizing in vitro outgrowth assays, and their applicability to the genuine behavior of HIV-1 reservoir cells in vivo may be incomplete. The growing population of individuals living with HIV who commenced treatment roughly two decades ago, coinciding with the advent of triple-drug ART, provides an opportunity to empirically examine the progression and enduring presence of HIV-1 over a span of two decades under sustained suppressive therapy [53]. This



review explores innovative strategies for achieving a cure in HIV-1 infection, focusing on genetic editing and techniques for repressing gene expression.

## **Objectives**

This research seeks to conduct a comprehensive exploration of the applications of CRISPR-Cas technology in targeted genetic editing. Our objective is to understand, in great detail, the precision and efficacy of various genetic editing techniques, particularly focusing on their ability to remove integrated proviral DNA from host cells. This investigation will extend to the potential of CRISPR-Cas in the pursuit of a remedy for HIV-1 infection. We aim to explore its effectiveness at eradicating the virus at crucial stages, thereby potentially addressing the chronicity of HIV-1.

Another central goal of this research is to delve into gene expression silencing strategies. This includes an in-depth analysis of RNA interference and related methodologies applied to HIV-1 infection. The objective is to identify and develop approaches that can effectively maintain the HIV-1 virus in a latent state within host cells, consequently preventing

viral reactivation. We intend to contribute to the body of knowledge surrounding these techniques and their potential in mitigating the impact of HIV-1.

We aim to explore both viral and non-viral nanovectors as potential delivery mechanisms. Understanding the safety, efficiency, and viability of these delivery methods is a core focus. This aspect of our research aims to comprehensively explore and advance the methods by which genetic treatments, particularly CRISPR-Cas based therapies and gene silencing strategies, are delivered to target cells effectively and safely. One key objective is to take evidence of the potential development of advanced viral nanovectors. These vectors, based on modified viral particles, hold immense potential for delivering genetic editing components precisely to target cells. An equally important goal is to explore non-viral nanovectors for delivering genetic treatments.

## **Rationale**

This research is driven by the urgent need to confront the persistent challenges posed by HIV-1, despite notable progress in highly active antiretroviral therapy (HAART). With millions still afflicted



and no definitive cure in sight, lifelong treatment presents various obstacles, including toxicity, chronic inflammation, and economic and access barriers. Genetic editing and gene repression offer a promising avenue, targeting pivotal stages of the HIV-1 lifecycle to redefine treatment paradigms. CRISPR-Cas technology, in particular, holds potential in this pursuit, necessitating a comprehensive understanding facilitated by systematic review (SR) methodologies. Focusing on CCR5 as a strategic target aligns with its critical role in viral pathogenesis, especially with CCR5-tropic strains predominant in early infection. This emphasis on early intervention distinguishes the approach from targeting CXCR4, which poses safety and efficacy concerns, particularly in advanced disease stages. By synthesizing diverse evidence and exploring the intersection of CRISPR-Cas technology and HIV eradication, this research aims to contribute a rigorous, up-to-date resource to the scientific community, fostering advancements towards a sustainable solution for HIV-1 and ultimately enhancing healthcare and quality of life for affected individuals.

## **SEARCH METHODOLOGY**

### **Search Approach and Inclusion Criteria**

This topic review adheres to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The following search equations were used for the search: (PubMed: (HIV-1 OR CCR5) AND (RNA interference OR Gene silencing) AND (siRNA OR CRISPR-Cas OR shRNA)); (Scopus: TITLE-ABS-KEY (HIV-1 OR CCR5) AND (RNA interference OR Gene silencing) AND (siRNA OR CRISPR-Cas OR shRNA)); and (Web of Science: TS= (HIV-1 OR CCR5) AND TS= (RNA interference OR Gene silencing) AND TS= (siRNA OR CRISPR-Cas or shRNA)).

### **Inclusion Criteria**

For this review, studies had to fulfill the subsequent criteria to be considered, based on screening by scientific articles, experimental techniques and language:

- Focus on gene editing and gene expression in HIV-1 infection.
- Published within the past five years (2019–2023).

- Investigate the application of genetic editing or gene repression mechanisms in the context of HIV-1, with a specific emphasis on the repression of the CCR5 gene as a therapeutic target.
- Investigate the use of nanovectors in the application of genetic tools.
- Grounded in vitro, animal, or human studies.
- Present results from diverse experimental techniques, such as in vitro, ex vivo, or in vivo studies.
- Utilize RNA interference or CRISPR-Cas strategies to target viral or host components crucial for the viral implantation and chronicity process.
- Articles in English.

### **Information Collection and Exclusion Criteria**

The collection and evaluation of the gathered information were independently performed by the author, following a search methodology additionally, articles incomplete documents or those with unexplained methodologies, were excluded. An initial screening was conducted to remove duplicate articles from the collected literature. After this first screening, the articles were filtered since they were related to the main topic,

according to its content in title, abstract and keywords. To ensure the rigorous selection of articles, the following stringent exclusion criteria were applied:

- Articles or book chapters were excluded if they solely provided a theoretical foundation for CRISPR-Cas or RNA silencing without demonstrating or showing a based-on evidence relevance or application to the research objective. Emphasis was placed on practical applications and tangible outcomes.
- Studies that did not present or show strong evidence findings as a basis were excluded. The focus was particularly on the ability of these techniques to remove integrated proviral DNA from host cells. This criterion aimed to ensure that the included studies demonstrated practical efficacy in a controlled laboratory environment.
- The review specifically included articles that comprehensively assessed the effectiveness, safety, clinical outcomes, and technological advancements related to gene editing and gene repression in HIV infection. There was no distinction based on study design or type to encompass a broad spectrum of evidence.
- Articles that were not related directly with HIV-1 infection or genetic

editing tools nor gene repression techniques applied to HIV-1 infection context.

- Articles duplicated.

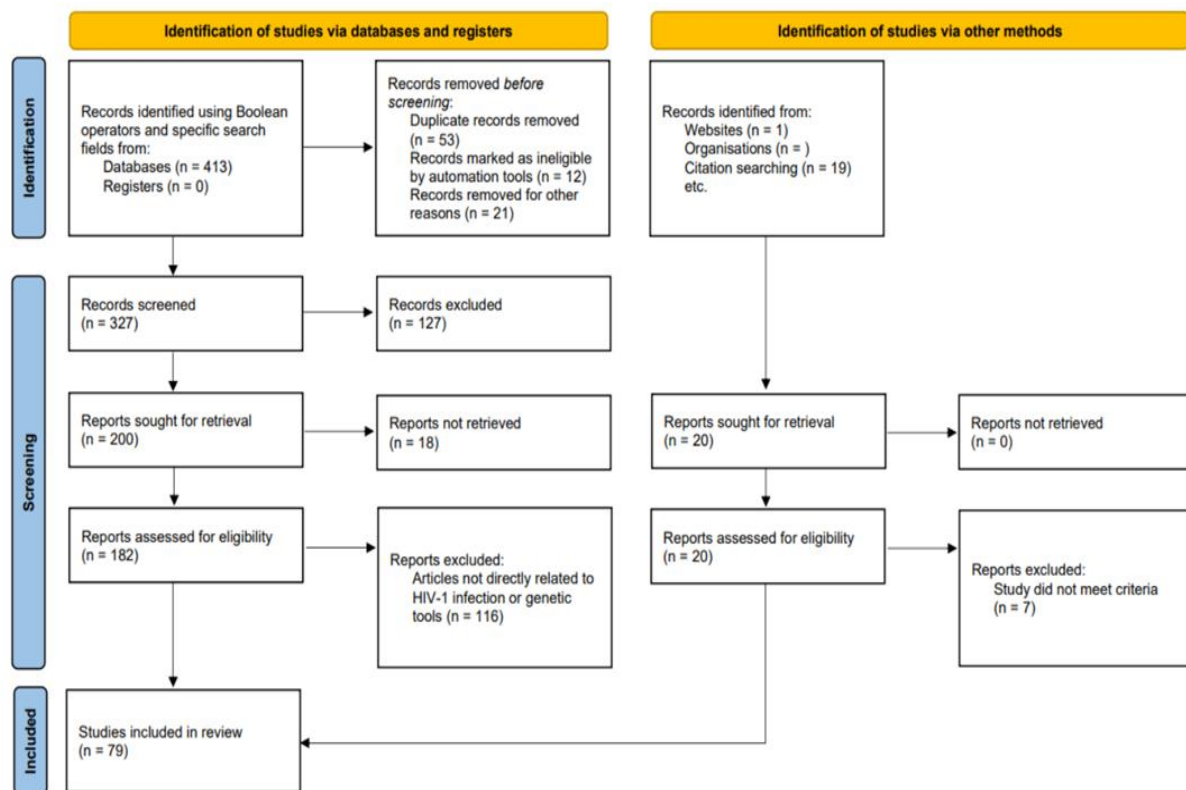
## RESULTS

### Article Selection and Characteristics

The flowchart depicting the process of study selection (see Figure 4) shows the process where a total of 413 articles were identified by its compatibility in Title,

Abstract and Key Words containing information of the research equations made with the key words selected. From these articles, 347 did not meet the inclusion criteria and were subsequently excluded, resulting in 66 articles included in the final review. The details about the selection process can be seen in the figure in mention. Those were also filtered systematically giving 13 articles accepted.

**Figure 4.** PRISMA 2020. Flowchart for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources. Source: Page MJ 2020. McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n



This figure illustrates the systematic review process, which entailed comprehensive searches across databases, registers, and other sources. At the initial stage, certain articles were excluded due to duplication in search term combinations, articles that were not written in English or a lack of relevance to the research topic, as assessed through a primary screening of Title, Abstract, and Key Words. This led to 327 articles proceeding to the next stage. In the subsequent filtering process, these 327 articles were further assessed to ensure a direct alignment with the research objectives. Simultaneously, some articles proved inaccessible for review, necessitating a new screening. This resulted in the evaluation of 182 articles for eligibility, out of which 96 found not to be substantially related to the primary research objectives in their results and 18 of them lacking access.

### **CRISPR-Cas as an editing tool: immunity or elimination**

CRISPR-Cas contains a nuclease with the capacity to enzymatically cleave either DNA or RNA, contingent upon the particular methodology employed. This

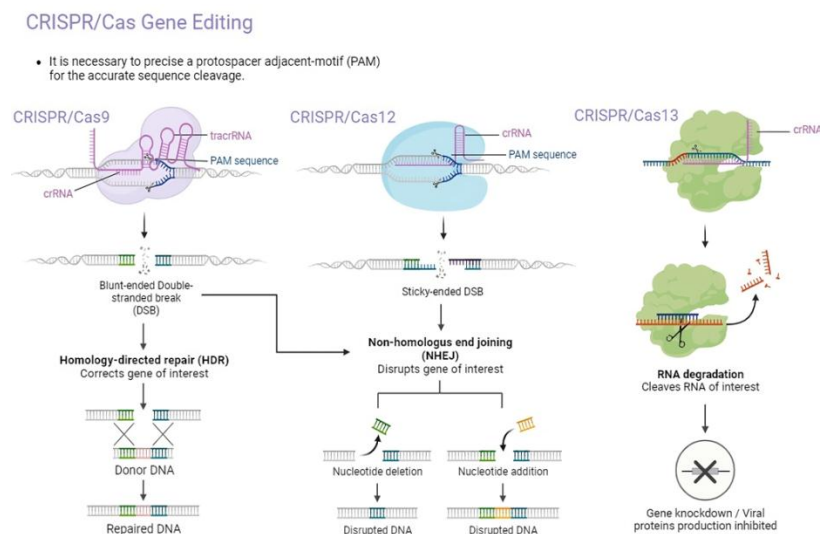
nuclease is guided by a short crRNA sequence that is complementary to the target gene, providing instructions for precise gene editing. CRISPR-Cas methodologies encompass both singular and multiplexed targeting of viral genetic elements. Single approaches use a single crRNA to target viral genes but have a higher potential for viral evasion due to the DNA repair mechanism NHEJ induced mutations. In contrast, multiplex strategies employ two or more crRNAs directed at either a solitary gene or a multitude of genes. This approach yields sustained effects and diminishes the probability of viral escape. Combining viral and host gene targeting and incorporating additional strategies, such as introducing genes encoding virus-neutralizing antibodies can further enhance the effectiveness of CRISPR-Cas-based therapies.

Cas proteins, including Cas9, Cas12 and Cas13, exhibit distinctive mechanisms for genome editing. Cas9 employs a sgRNA composed of two RNA molecules, recognizes specific DNA sequences, and makes precise cuts near a protospacer adjacent motif (PAM) sequence. Cas12, like Cas14, utilizes a gRNA to target

double-stranded DNA, causing staggered cuts away from the PAM. Moreover, Cas12 can activate nonspecific DNase activity, cleaving single-stranded DNA indiscriminately. Cas13 establishes a molecular complex with its gRNA to identify complementary RNA sequences and activates a nonspecific ribonuclease, leading to the nonspecific cleavage of surrounding single-stranded RNA. These differences in mechanisms and target molecules offer diverse genome editing capabilities, from precise DNA modification with Cas9 to RNA degradation with Cas13 (54). Additionally, choosing the appropriate Cas system, like Cas12a, can minimize viral escape by performing multiple

rounds of editing, introducing substantial mutations that hinder the virus's ability to evade treatment. show promise in achieving a functional HIV cure by deactivating integrated HIV DNA. This system employs nucleases like Cas9 and Cas12 to cleave DNA, activating cellular repair mechanisms that can lead to mutations in the viral DNA. The homology-directed repair pathway is used for precise gene editing with donor templates. Cas13 endonucleases can inhibit HIV replication by targeting RNA degradation; their impact does not extend to the integrated HIV DNA within the viral reservoir.

**Figure 5.** Types of CRISPR-Cas. Cas12 differs from the others in its simplicity of use. Cas13 degenerates the target RNA, functioning as a gene repression strategy. Source: Prepared by the author.



Recently, modified "dead Cas" or "deactivated Cas" (dCas) variants have been developed, allowing sequence-specific regulation of gene expression without DNA cleavage by linking dCas to regulatory domains [33]. CRISPR/Cas9 system is composed of a single-guide RNA and a CRISPR-associated endonuclease (Cas protein). The sgRNA is a concise synthetic RNA molecule featuring an intricately devised 20-nucleotide sequence, purposefully crafted to align with and complement the target DNA. This sequence is positioned proximal to a short DNA motif [17, 18]. PAM sequences are short and species-specific facilitated by the 17–20 nucleotides located at the 5' terminus of the gRNA, this sequence specificity serves to mitigate inadvertent off-target interactions. [14, 26]. *S. pyogenes* Cas9, commonly used in gene editing, recognizes the NGG PAM sequence. Studies have demonstrated the potential of CRISPR/Cas9 in treating HIV infection by cleaving the viral genome at LTR regions, inducing mutations, and even eliminating integrated HIV genes from the host cell genome. Additionally, this system has the ability to induce immunization to counteract HIV

infection, as demonstrated by integrating Cas9 and gRNA sequences into T cells' genomes, resulting in reduced viral expression in infected cells compared to non-manipulated T cells [55]. The dCas9 fusion protein, in conjunction with a sequence-specific sgRNA, forms a complex that binds to the target DNA and make the deletion/insertion in the nucleotide specific sequence. However, the pivotal stage entails transitioning to clinical trials involving human subjects, wherein paramount consideration is given to ethical considerations and preservation of human genome integrity. CRISPR/Cas9 is poised to emerge as the primary genetic tool for rectifying a myriad of genetic disorders in the human population [23].

The transcription of HIV-1 is facilitated by RNA polymerase II. The Tat protein, encoded by the virus, plays a key function in promoting transcription through interaction with the positive transcription elongation factor b. The virus tends to integrate within genomic regions demonstrating transcriptional activity within the host cell's genetic material, particularly in sites associated with clonal expansion in CD4+ T cells [36]. This site-specific transgene integration can be

targeted employing the CRISPR/Cas methodology to instigate or induce a specified outcome, which is a break in both strands, potentially affecting its integration and aiding in therapeutic interventions. The design of crRNAs is a crucial aspect to consider when using CRISPR/Cas systems, as guide RNAs must exhibit elevated on-target efficacy while minimizing the likelihood of unintended effects recognition. Incidental cleavage away from the intended target poses significant and unpredictable risks, presenting a substantial safety concern for CRISPR-based therapies [56].

Gene therapy for HIV has focused on various gene targets, primarily host genes and HIV genes encoding structural proteins. Host genes like CXCR4 and CCR5 have been widely used as targets. Additionally, genes within HIV itself have been common targets in clinical trials. The genetic editing technique CRISPR/Cas has been extended to cut crucial HIV host dependency factors, CCR5 and CXCR4, resulting in resistance to its tropic HIV-1 infections. This represents a promising avenue for preventing HIV infection through genetic modifications [5]. In vivo investigations have shown the complete removal of

HIV-1 proviral DNA through the implementation of CRISPR strategies in humanized mice. The use of CRISPR/Cas9 has resulted in a significant decrease in viral DNA copy numbers, which has shown a reduction in replication-competent viruses without inducing off-target effects [22].

This technological advancement has spawned two strategies for eradicating the latent HIV-1 reservoir:

- **Ex Vivo Eradication of Coreceptor Genes:** This approach involves the extraction of hematopoietic stem cells from individuals infected with HIV, followed by the utilization of CRISPR/Cas to excise the genes responsible for expressing the CCR5 and CXCR4 coreceptors. As a result of this procedure, the aforementioned cells acquire resistance to HIV-1 infection, and if they proliferate successfully, they can replace susceptible cells. This approach aims to recreate the protective effects observed in individuals with the CCR5 $\Delta$ 32 mutation, such as the Berlin and London patients [30];
- **Directing Focus Towards the HIV-1 Proviral DNA:** This strategy centers on the utilization of CRISPR/Cas to specifically target the integrated



proviral DNA within cells that are latently infected. The goal is to either excise the provirus or specific portions of it; achieving this involves either orchestrating concurrent CRISPR/Cas cleavage events or obliterating viral promoters to induce transcriptional silencing. Unlike coreceptor ablation, this strategy addresses the latent reservoir at the genetic level [30].

It is improbable that CCR5 editions alone would be sufficient to bestow resistance against HIV-1, given that the virus has the ability to evolve and utilize the alternate coreceptor, CXCR4. In approximately 50% of individuals with chronic HIV infection, the virus is shown to switch to using CXCR4 in the advanced phase of R5-tropic HIV-1 infection or in the absence of CCR5. Unfortunately, CXCR4 serves a function in maintaining hematopoietic regulatory processes and properties of stem cells, and its absence may lead to potential malignancies [57]. The application of CRISPR-Cas-mediated gene editing has been investigated for the disruption of the CCR5 coreceptor, aiming to impart resistance to HIV-1 infection. Effective introduction of the CRISPR-Cas system into susceptible cells expressing CCR5

has yielded immunity against R5 tropic HIV-1 strains. However, it's worth noting that this approach may not protect against viruses with different tropisms, such as X4 tropic strains. To achieve more comprehensive protection, researchers have considered concurrent disruption of both CCR5 and CXCR4 coreceptors. This strategy has demonstrated reduced expression of both coreceptors, resulting in cells that are impervious to infection by both R5 and X4 tropic HIV-1 strains. This approach shows promise in mitigating HIV-1 infection, but further research is needed to assess its safety and efficacy in clinical settings [58].

Disrupting these co-receptor genes has been shown to render cells, particularly immune cells, resistant to HIV infection, with no significant adverse impact on cell viability [56]. Furthermore, it is crucial that both alleles of the CCR5 gene are successfully cleaved or targeted to produce an effective resistance [24]. The efficiency of genetic editing in the context of HIV depends on the specific target site and its susceptibility to mutations. The ability of a target site to withstand mutations varies depending on the biological function that the sequence represents. Notably, studies have



demonstrated that mutations in the amino acids of the capsid protein can render the virus inactive, achieving a success rate of approximately 70% [39]. This highlights the importance of understanding the target sites and their mutation tolerance when employing genetic editing techniques to combat HIV.

One critical aspect of using CRISPR-Cas for gene editing is the importance of the PAM. It serves as a kind of recognition signal for Cas9. When designing CRISPR-Cas experiments, choosing a target site with a unique PAM sequence is crucial to ensure that Cas9 accurately binds to the intended genomic location and minimizes off-target effects [48]. Previous research suggests that mutations directed at non-coding regulatory sequences are less efficacious in attaining prolonged control of viral replication. However, it's important to note that focusing on regions with lower conservation, non-critical genes, regulatory sequences, or simple mutations that do not lead to deletions may create opportunities for the virus to evade control. Additionally, when utilizing multiplex gRNA targets, there is a risk of unintended cleavage events due to the continuous expression of CRISPR/Cas,

potentially leading to changes in the host cell genome. Enhancements in CRISPR-Cas9 efficiency can be achieved through modifications to the gRNA module, including but not limited to mutation, extension, or truncation. The CRISPR-Cas9 system exhibits a degree of tolerance to variations in the RNA-DNA duplex, leading to potential cleavage at unintended sites [50].

The utilization of the LTR promoter has been instrumental in appraising HIV-1 infection within cell lines susceptible to a range of viral isolates. Researchers have guided RNAs to various positions in the HIV-1 genome, with significant emphasis on the R and U3 regions situated within the LTR. These studies have consistently shown a sustained decrease in viral expression in cells containing gRNA specifically designed to target HIV-1. Importantly, this strategy acts independently of HIV-1 strain variations, as it targets viral genomic sequences before integration into the host cell's genetic material [49].

Another strategy involves inhibiting viral replication by directing attention to various locations within the HIV-1 genome, encompassing gag, LTR, rev, tat and pol. In one approach, Cas9,

augmented with a nuclear location signal, was employed in HEK293T cells concurrently with multiplexed gRNAs designed to target the LTR region and additional structural genes such as gag and pol. Results demonstrated high efficiency in reducing viral protein expression, particularly when amalgamating gRNAs aimed at the LTR region with those targeting structural genes [21]. The rate of viral escape has been faster when targeting non-essential viral sequences, being capable of accommodating the customary indel mutations introduced during the process of DNA repair. On the contrary, targeting essential protein-encoding HIV sequences, which are highly conserved, delayed viral escape. Dual-gRNA combinations exhibited prolonged and more effective inhibition. Notably, some combinations achieved complete virus inactivation for certain HIV-1 strains. Despite the utilization of dual gRNAs targeting diverse domains of HIV-1, the occurrence of viral escape persisted in the majority of combinations. This phenomenon was ascribed to mutations introduced by NHEJ repair within both targeted regions [18].

The CRISPR system is categorized into two primary classes, Class I and Class II are distinguished by the composition of their effector proteins, from which Class II CRISPR/Cas system comprises a Cas nuclease intricately associated with a crRNA, facilitating the cleavage of a complementary target nucleic acid, whether it be DNA or RNA. In bacterial systems, the CRISPR/Cas mechanism operates through the acquisition of spacer sequences derived from viral DNA. These sequences are subsequently integrated into the bacterial CRISPR cassette, facilitating a defensive response against viral intrusion. This process encompasses distinct phases, namely adaptation, expression, and interference. However, for genome editing purposes, the interference phase is the most relevant. The frequently utilized effector nuclease is Cas9 derived from *Streptococcus pyogenes*, representing a Class II type II CRISPR/Cas system. This system necessitates the presence of both tracrRNA and crRNA for the binding to target DNA. For the simplification of Cas9-mediated DNA targeting, tracrRNA and crRNA have been amalgamated into a sgRNA, expressed under the U6 promoter. This arrangement facilitates the

efficient and specific targeting of diverse genes within various human cell types [56, 58]. The precision of this system can be readily adjusted by altering the crRNA sequence, thereby allowing controlled modifications of DNA/RNA targets.

Specifically, within the Class II, type V CRISPR/Cas system, a subgroup known as Cas12 (including Cas12a and Cas12b) predominates, characterized by their proficiency in guiding single RNA molecules to target double-stranded DNA effectors. The experiments developed with Cas12e enzymes from Planctomycetes showed different efficacy levels, being preferent to sequences with purines in the fourth space of its PAM. Active Cas12 then induces site-specific dsDNA cleavage, resulting in the generation of a double strand breaking with uneven termini [60]. Although this experiment was conducted in a free-cell in vitro environment, the findings emphasize the requisite for a systematic examination of Cas target selection and gRNA design, aimed at augmenting the efficacy and precision in the utilization of these emerging CRISPR enzymes within therapeutic frameworks [58]. CRISPR-Cas12a systems are more appealing for genome editing applications due to their

heightened specificity, and may alleviate off-target issues. Additionally, the relatively smaller size of the cassette encoding the nuclease and corresponding crRNA could streamline and enhance the efficiency of delivery. Nevertheless, the Cas12a system has demonstrated diminished efficiency in gene editing when compared to Cas9.

While the well-known CRISPR-Cas9 system targets DNA, a recently discovered system called CRISPR-Cas13 has demonstrated considerable promise in the selective silencing of genes at the RNA level without impacting the entirety of the genome. The Cas13a system belongs to the type VI CRISPR-Cas13 systems, distinguished following the classification of Cas12a. Cas13 proteins exhibit distinctive properties in their ability to cleave single-strand RNA (ssRNA) rather than DNA, and notably, lack a DNA catalytic domain within their structure. [47, 56, 61]. In vivo experiments have demonstrated that the CRISPR-Cas13 system demonstrates heightened efficacy in the suppression of RNA compared to traditional RNAi technology [60]. Utilizing CRISPR-Cas9 to target the tat and rev genes has demonstrated encouraging outcomes in

safeguarding T cells from HIV-1 infection. Earlier investigations have established that the gRNA-Cas9 constructs targeting *tat* and *rev* effectively eradicate the expression and functionality of the Tat and Rev proteins, thereby contributing to the suppression of HIV-1. Specifically, the targeting of *tat* using CRISPR-Cas9 inhibited HIV-1 escape, a phenomenon observed with other gRNAs. An analysis of the mutational pattern induced by Cas9 revealed an unexpected increase in base substitutions, especially in instances involving a single gRNA targeting the *tat* and *rev* genes. This suggests that patterns of escape involving substitutions might potentially exert a reduced influence on the replicative capacity of HIV-1. To enhance the effectiveness of this approach, multiplexed *tat* and *rev*-targeting CRISPR-Cas9 constructions were formulated within a comprehensive vector. Multiplexed *tatABC* effectively shielded T cells from acute HIV-1 infection for a duration of up to 45 days, enduring subsequent infection assays or co-culture with unprotected T cells. These findings highlight the potential of CRISPR-Cas9-based strategies, particularly those targeting *tat* and *rev*

genes, in protecting T cells from HIV-1 infection and suppressing the virus over extended periods [63].

In pursuit of attaining a sustainable solution for HIV-1 infection, mathematical models propose that reaching a minimum level of CCR5-edited cells is imperative. This involves transplanting hematopoietic stem cells with the CCR5 $\Delta$ 32 allele into a patient to reach a certain frequency of edited cells [62]. Cas9 displays limited tolerance in the presence of two mismatches in the target sequence, even if these mismatches are located far from the PAM. Virus strains that matched perfectly consistently showed delayed replication. Remarkably, Cas9 exhibits greater tolerance to mismatches in the PAM-distal region than in proximal regions. Combining effective gRNAs like gGag1 and gTatRev led to a lasting blockade of replication in certain HIV-1 strains. This dual gRNA strategy delayed replication more than individual gRNAs, demonstrating a synergistic effect. Consequently, dual-gRNA protection resulted in the complete deactivation of HIV-1 genomes, eliminating infected cell cultures by inducing mutations through Cas9/NHEJs and subsequently removing viral genetic

information integrated [17]. The precision and specificity of cleavage at the specified locations in the LTR sequences were verified through DNA sequencing. These results propose the utilization of long-acting, slow-effective release ART; by reducing the number of integrated HIV-1 copies, it augments the capability of CRISPR-Cas9 to modify integrated virus DNA inside of the host cell genome [8].

The utilization of the CRISPR-Cas12a system has demonstrated remarkable precision in targeting specific cleavage sites, including those within the proviral DNA or sequences encoding the CCR5 or CXCR4 receptors. This precision can disrupt the production of these receptors, inducing cellular resistance against HIV-1 infection. Alternatively, the system may achieve a cure by specifically disrupting key genes essential for virus production. Existing literature consistently supports the idea that employing a combination of CRISPR-Cas techniques, rather than relying on a single CRISPR-Cas therapy, significantly enhances viral suppression and reduces the risk of viral escape, as seen with some single therapies. These genetic mutations exhibited variability in regions with lower conservation, such as

the LTR promoter region. Primarily, these mutations entailed substitutions and 3-nucleotide insertions within highly conserved targets, specifically in protein-coding domains. This mutational profile diverged from the patterns observed in the presence of other inhibitors, such as antiretroviral drugs or RNA interference therapeutics [38]. While the likelihood of unintended effects on non-target elements with CRISPR/Cas12a has been noted, its effectiveness in targeting HIV reservoirs is promising, especially when used in combination therapies targeting specific regions like LTR-1+LTR-3 and Gag1+Tat1, resulting in functional cures in T cell cultures [63]. Delivery in vivo can be accomplished through viral vectors; however, notable challenges persist, including off-target effects, immunogenicity, viral escape, and the efficient delivery of the CRISPR/Cas9 system to the intended target cells. Nonetheless, following lentiviral treatments with CRISPR Tat transfection, reductions of 82% to 94% were observed in all transmitted founder strains. The application of electroporation for TatDE ribonucleoprotein, along with the delivery of LNP Tat gRNA and Cas9 mRNA to latently infected cells, yielded viral

excision rates of up to 100%. Double accomplishments were realized in terms of protection against HIV-1 challenge and the induction of virus during latent infection. These achievements were observed in both primary and transformed CD4<sup>+</sup> T cells or monocytes [49]. The findings illustrated that synthetic HIV gRNA/Cas9 ribonucleoproteins, directed towards genes such as HIV DNA polymerase and *vpr/tat*, proficiently impeded HIV reactivation and replication while avoiding cytotoxic effects. These findings suggest that these synthetic HIV gRNA/Cas9 ribonucleoproteins have the potential for further investigation as therapeutic agents. The investigation underscores the significance of investigating innovative delivery strategies, including engineered nanoparticles or exosomes, for the *in vivo* administration of potential gRNA/Cas9 ribonucleoprotein drugs (64). A study realized an analysis of proviral DNA following multiple rounds of dual gRNA-Cas9 protein treatment unveiled genetic alterations at the *gGag1* target locus in 50% of proviral DNA instances. Additionally, in 32% of cases, the segment located between the designated target sites was either removed or flipped,

while 18% showed inversion. Similar frequencies of these different outcomes were observed in previous CRISPR-Cas9 experiments targeting HIV in cells with stable Cas9 expression. Conversely, when cells underwent repeated dual crRNA-Cas12a protein treatment, 66% of proviral DNA displayed mutations at the crGag1 site. The incidences of excision (5%) and inversion (1%) were markedly reduced. This discrepancy suggests that Cas9 cleavage tends to lead to excision or inversion more frequently when contrasted with Cas12a cleavage. This distinction can be ascribed to distinct target sequences and PAM requirements for Cas9 and Cas12a (65). Another study showed that Cas12a outperformed Cas9 in extended HIV challenge experiments involving stably transduced T cells, even though only modest HIV inhibition was observed in transient transfections. They attribute this difference to variations in the DNA editing processes driven by Cas9 and Cas12a endonucleases. Notably, the research unveiled a remarkable dissimilarity within the patterns of genetic mutations induced by Cas9 and Cas12a editing. While Cas9 typically leads to small indel mutations at its target sites, Cas12a-edited sites showed a distinct

mutation class referred to as "delin" characterized by sequence deletions rather than insertions (66).

Cas13a is a type VI-A ribonuclease that can target and cleave ssRNA and catalyze both crRNA maturation and RNA-guided ssRNA degradation through an interdependent process that involves two distinct catalytic sites. Differing from type II Cas9, which functions as an endonuclease (see Figure 5), Cas13a functions as a ribonuclease with dual roles, playing a role in both crRNA maturation facilitation and executing RNA-guided single-stranded RNA degradation. These activities are interdependent and involve two separate catalytic sites within Cas13a. It's worth noting that while non-specific RNA degradation by Cas13a has been observed in vitro and in prokaryotic cells, there have been no reports of such activity in eukaryotic cellular environments. Instead, the collateral cleavage activity of Cas13a has been harnessed for specific RNA transcript detection, even in cases where the RNA copies are present at very low levels [61]. The expression of Cas13a in cells has been utilized to achieve the knockdown of both reporter and endogenous RNA, demonstrating

efficiency comparable to RNAi and superior specificity. This establishes Cas13a as an alternative technological approach for the potential development of novel therapeutics. Cas13a can operate within a versatile CRISPR/Cas system guided by RNA, demonstrating significant promise for accurate, robust, and scalable applications in targeting RNA with RNA guidance [45]. The Cas13a system has been tested for targeting RNA viruses; various strategies can be employed to enhance the targeting precision and interference efficacy of this system. The Cas13a system has distinctive attributes: Cas13 proteins exhibit a propensity for cleaving ssRNA rather than DNA, lacking a DNA catalytic domain in their composition. The Cas13b system represents another variant within the type VI CRISPR-Cas13 systems, delineated subsequent to the characterization of Cas13a. It has been tested for targeting HIV-1 RNA, crRNAs directed at the LTR and rev gene exhibited a notably heightened inhibition of HIV-1 infection compared to other tested crRNAs.

Nucleases like Cas13a and Cas12a have shown efficacy in degrading viral RNA and causing distinct mutations, offering



diverse approaches for HIV therapy. HIV treatment may pave the way for the clinical application of CRISPR/Cas antivirals, representing a significant step towards eliminating viral reservoirs in patients [45]. Precisely, Cas13a is intricately engineered to recognize and cleave RNA molecules. This design imparts the effector with the capability to provide defense against RNA phages through targeted degradation of the offending RNA entities. Cas13a has been effectively delivered into cellular systems, demonstrating its capacity to selectively target and degrade both exogenous reporter RNA and endogenous RNA. Its efficacy rivals that of RNA interference, yet it exhibits superior specificity in its target recognition and cleavage activities. The distinctive attribute of Cas13a renders it a promising technological platform for the advancement of innovative therapeutic interventions. In experiments targeting HIV-1, crRNAs directed at the LTR and rev gene exhibited stronger inhibition of Y-box-binding protein 1 expression compared to other crRNAs tested. This suppressive impact was additionally substantiated by a significant reduction in the expression of viral Gag protein in

cells that expressed the Cas13a/crRNA combination specifically designed to target HIV-1. These findings collectively establish evidence that Cas13a functions to hinder the generation of HIV-1 by attenuating the expression of viral RNA and proteins [59].

It is of essential importance to meticulously confirm that the designed guide RNA is not complementary to any segment of the host cell genome, particularly in regions associated with growth and metabolism. This step is crucial to prevent unintended off-target effects that could potentially impact cellular functions and compromise the integrity of the genome. Thorough assessment and validation of gRNA specificity are imperative to ensure the safety and accuracy of genome-editing procedures; for optimal functionality, it is imperative that the target sequence of the gRNA be positioned in the 5' direction relative to the nucleotide sequence denoted as the PAM [67]. It employs a 20-nucleotide sequence within the gRNA to guide Cas9 to a complementary DNA target sequence [38, 48]. The RNA-guided Cas9 nuclease, in conjunction with LentiCRISPR/SaCas9, was employed for the purpose of disrupting



the CCR5 gene in human CD4+ T cells and Jurkat T cells. This intervention aimed to confer resistance against R5-tropic HIV-1 infection. The disruption of CCR5 in human T lymphocytes also enhanced survival benefits observed following exposure to challenges in humanized mice infected with HIV-1. Additionally, concomitant knockout of the CXCR4 and CCR5 genes in CD4+ T cells using CRISPR/Cas9 technology imparted resistance to infections caused by both X4- and R5-tropic strains of HIV-1 [16]. The CRISPR-Cas9 system was applied to selectively target multiple genes within the HIV genome. These encompassed structural genes, enzymatic genes, accessory genes, and the LTR responsible for facilitating the integration of HIV DNA. The effectiveness of CRISPR-Cas9 varied between 30% and 96.3%, with a predominant proportion of gRNAs exhibiting efficiency surpassing 80%, particularly when targeting the LTR sequence. Nevertheless, variations were identified in the effectiveness of CRISPR-Cas9 when directed towards structural genes, indicating nuanced disparities in the gene-editing outcomes. Certain investigations reported an efficiency range of 50-70%, whereas others

observed efficiencies exceeding 80% [68]. Simultaneously employing two gRNAs to target the integrated genome of HIV-1 may lead to the accumulation of mutations at both targeted sites. The removal or inversion of the intervening sequence can occur as a result. Genotyping analysis of amniotic stem cells clones, which were transduced with two sgRNAs, demonstrated the successful biallelic targeting of the CCR5 gene [69]. This led to the generation of both substantial in-frame deletions and frameshift mutations. It shows potential in delaying viral escape, more efficiently blocking virus replication, and potentially achieving the eradication of all proviral DNAs within infected T cell cultures. Nonetheless, further research is needed to confirm its efficiency and assess off-target effects [7]. The frequencies exhibited variability across different gRNA combinations, without any apparent association with the proximity between the designated target sites. This suggests that factors beyond the spatial arrangement, including distinct gRNA and target DNA characteristics, play a role in influencing the processes of DNA cleavage and repair.

CRISPR/Cas9 holds the potential to remove the HIV provirus or essential host cell genes like CCR5, inhibiting HIV propagation. However, clinical implementation encounters difficulties concerning the extended safety implications and the possibility of unintended effects in the host cell genome [40]. It was found in a study that the CRISPR-Cas attacks targeting HIV-1 integrated genetic information may affect close host cell genomic sequences and even surrounding chromosomal information [70]. Findings suggest that synthetic gRNA and Cas9 hold promise as innovative drugs targeting HIV, with the potential to facilitate the eradication of the virus. These entities have the capacity to induce swift DNA cleavage while minimizing off-target effects, exhibiting a low risk of insertional mutagenesis. However, further research is needed to evaluate the enduring inhibitory effects of gRNA/Cas9 ribonucleoproteins, host immune responses, and the efficiency of delivery represent critical considerations for sustained therapeutic outcomes. Combining multiple gRNAs

may enhance viral elimination, and previous studies have indicated that vectors expressing gRNA and vectors expressing Cas with suitable delivery methods can efficiently impede or eliminate HIV replication [64]. Several studies have shown the efficacy of diverse CRISPR-Cas techniques.

(Table 1).

Given the essential role of the tat and rev genes, that undergo expression shortly following the viral integration and significantly influence the viral life cycle, it is imperative to consider strategies that effectively target these genes. Tat inhibition, for instance, can effectively impede the reactivation of proviruses from a latent state. One promising hypothesis is that multiple CRISPR attacks on tat and rev genes could induce hypermutation, making escape mutations unlikely. Any such mutations would likely impose a significant replicative fitness burden on the virus, rendering this approach particularly potent in disrupting HIV-1's life cycle [39, 61].

**Table 1.** Targets of different CRISPR-Cas techniques. LV: Lentivirus. LNP: Lipid nanoparticles. \*: Viral escape detected. Source: Prepared by the author.

Applied to	Target	System used	Delivery	Effects/Findings	Reference
Viral DNA	Tat	Cas9, Cas12a	LV	Suppression of virions production, prevention of viral escape, and the elimination of HIV.	31
	Env	Cas9	LV	Suppression of viral production leading to the elimination of HIV.	33
	LTR1+LTR3	Cas12a	LV	Strongest antiviral activity*.	65
	Tat, Rev, Gag, Env	Cas9	LV	Effective mutations and excisions in genes targeted.	34
	Tat, Rev, gp41	Cas9	Electroporation, LV and LNP	The viral load exhibited an 82% to 94% reduction across all transmitted founder strains.	51
	NF-κB binding sites (LTR)	Cas9	Plasmid vector	Significantly reduced LTR-driven transcription in the culture cells experimented (HEK293T cells, TZM-bl cells, T cell latency J-Lat model).	41
	RNA HIV 1	Cas13a	Electroporation	Suppression of HIV replication observed in CD4+ T cells.	61
	gag, pol, protease, integrase, central polypurine tract, central termination sequence	Cas13d	LV	Effectively suppressed HIV-1 replication in cellular models.	6
	Gag, Pol, Tat, Env	Cas9	LV	In the regions targeted by the guide RNA, there was an occurrence of insertions and deletions surpassing 76%, and no reliable off-target sites were identified.	73
	Tat, Rev	Cas9	LV	Successfully shielded T cells from acute infection with replicative HIV. Inhibited viral escape.	63
Host genome	Tat	Cas12a	LV	Absence of viral replication up to the end of the experiment.	68
	LTR, Gag	Cas9	AAV <sub>9</sub>	The transduction into cortical glial cells showed a HIV-1 mRNA reduction both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> experiments, seen through <i>in situ hybridization</i> techniques.	79
	CCR5	Cas9	Neon Electroporation System	Medium efficacy in reducing CCR5 expression.	13
		Cas9	LV	Enhanced resistance to HIV-1 infection observed in human CD4+ T cells.	16
		Cas9	AAV	Integration of CAR cassette into CCR5 locus zone, generating resistant HIV infection CAR T cells.	78
		Cas12e	Cell-free in vitro assay	Cleavage reactions showed different efficacy levels of activity depending on spacer length.	60

## **Gene expression repression: RNA silencing**

Approximately more than 1,200 human genes are believed to be associated with viral replication [27]. Diverse RNA molecules have the capacity to induce epigenetic silencing, including short interfering (si) and short hairpin (sh) RNA molecules. siRNA in vitro delivery can be achieved through methods such as transfection, employing reagents like lipofectamine, nucleofection, or calcium phosphate. Alternatively, delivery can be facilitated through cell-penetrating nanoparticles carrying siRNA. Once inside the cell's cytoplasm, siRNA moves to the nucleus and assembles the RNA-Induced Transcriptional Silencing Complex, resulting in the imposition of suppressive epigenetic modifications (histone methylation) on the promoter region. The shRNA can also induce epigenetic silencing through viral delivery. In this method, a cell is transduced with a viral vector harboring the shRNA of interest, which enters the cell facilitated by a viral envelope. Once inside the nucleus, shRNA is processed into siRNA, which then follows a similar path to induce epigenetic silencing [13, 21]. RNAi exhibits tolerance towards

variations in the RNA duplex, which can cause off-target effects on non-related mRNAs. Si/shRNA can mediate efficient decay of HIV RNA, but there are limitations to this approach, including structural constraints, viral sequence diversity, and suppression of cellular RNAi machinery by viral proteins, and off-target effects. To address these challenges, an effective HIV RNA-targeting strategy should be independent of the endogenous RNAi machinery enabling the concurrent targeting of multiple conserved sites within the virus. Target sites were chosen in regions encoding key HIV proteins, and gRNAs were designed to target these sites. The strategy led to a noteworthy decrease in HIV replication and the generation of viable HIV particles. This demonstrates the potential of this strategy to inhibit HIV and potentially achieve a functional cure [6].

RNAi and newer gene editing tools like CRISPR-Cas9 show promise for HIV-1 treatment. To amplify its efficacy and mitigate the emergence of viral RNAi-escape mutants, the CCR5 coreceptor has been contemplated as a supplementary target. However, HIV-1 has the capacity to alter its preference for coreceptors,

transitioning to alternatives such as CXCR4. The synergistic application of RNA interference targeting both cellular and viral elements results in a substantial enhancement of antiviral effects. For instance, shRNAs targeting CCR5 result in a substantial decrease in HIV-1 infection, even a non-total repression in CCR5 proves highly detrimental to the infection process. ShRNAs targeting CCR5 demonstrate high protective effects, better performance in mixed cell populations, and sustained functionality, while shRNAs targeting the Rev transcripts show nearly 100% inhibition of viral replication, though with less sustained effects. This research highlights the potential of RNAi-based therapies for HIV-1 treatment [71]. The utilization of miRNAs in quiescent CD4 T cells demonstrated notable efficacy in suppressing HIV transcription through targeted interactions with specific regions of HIV-1 mRNA. Scientists have formulated RNA inhibitors, including siRNAs, antisense RNAs, and ribozymes, with the aim of targeting Tat and impeding the viral replication across diverse cell types [11].

### **ShRNA, miRNA, siRNA**

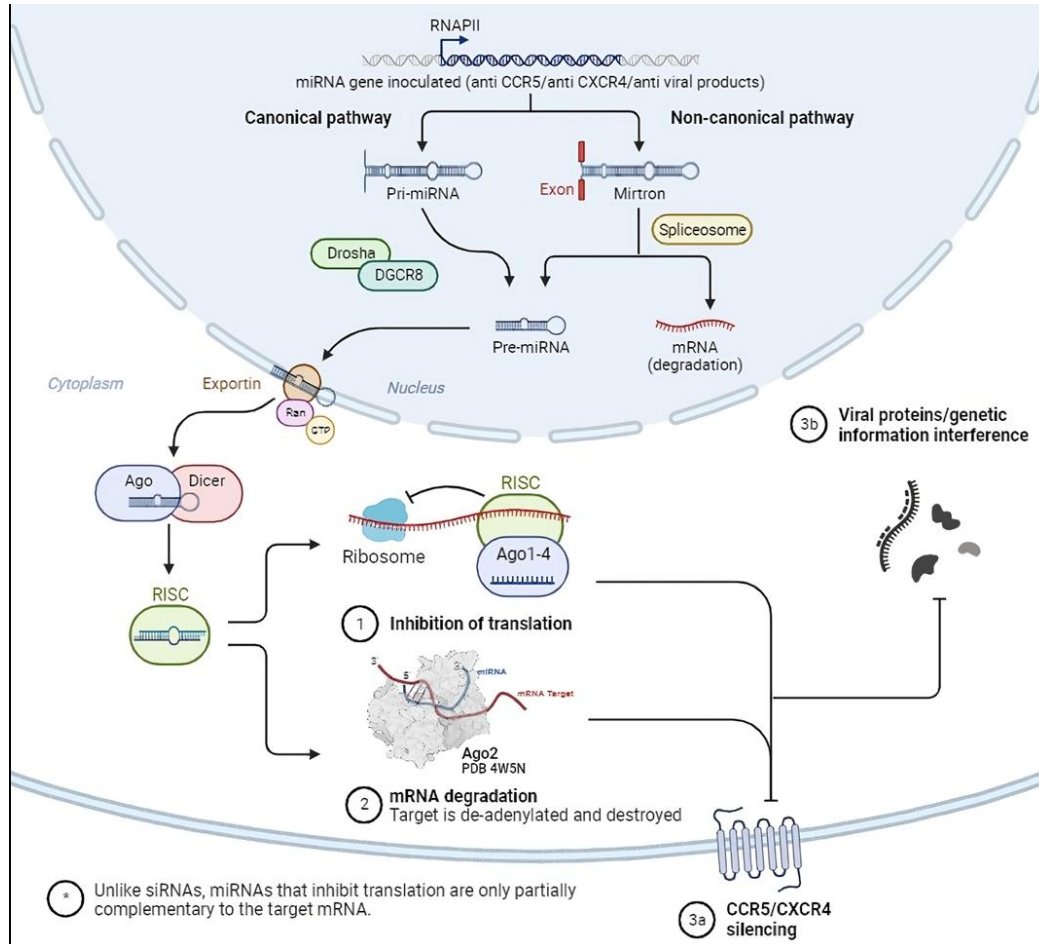
MicroRNAs (miRNAs), are small RNA molecules that can cause the mRNA degradation and the regulation of gene expression. Synthetic siRNAs and shRNAs have been used to target important HIV-1 RNA regions. Targeting conserved sequences like the polyadenylation sequence is crucial. Employing multiple sgRNAs to concurrently target various genes within HIV-1 (multiplex genome editing) holds the potential to impede viral escape, rendering it a promising strategy for the treatment of HIV-1 infection [25]. New therapeutics based on the use of nucleic-acid molecules, including aptamers, and RNAi, have arisen as auspicious alternatives to HAART for combating HIV. Among these, siRNA, typically 21-23 nucleotides in length, is widely utilized. Several siRNA therapeutics have gained approval for clinical use. siRNAs designed to silence key HIV-1 key genes like tat, rev, nef, and vif are under development, with dual-functionality genes encoding two proteins showing particular promise. Delivery methods include viral vectors, nanovectors, and electroporation, with lentiviral vectors being commonly used for ex-vivo

delivery to specific cell types like CD4<sup>+</sup> T cells or CD34<sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells. However, the effectiveness of cellular membrane-based nanoscale vesicles in inhibiting HIV infection is constrained by the extensive population of host cells in vivo. Talking about its delivery, the inherent complexities associated with vesicular entities present formidable impediments, hindering their capacity to competently engage in competition with viruses freely circulating or infecting cells across a wide spectrum of host cells.

In response to this challenge, a delivery platform, denoted as the lymphocyte membrane and 12p1-dual functionalized siRNA delivery lipid nanoparticle, has been devised. This demonstrated the potential to neutralize the cytotoxicity of gp120, a protein associated with HIV-1, and significantly improved the viability of CD4<sup>+</sup> T cells when combined with HIV-1MN gp120 recombinant proteins. Additionally, it displayed strong

inhibition against R5-tropic HIV-1BaL gp120 recombinant proteins-induced CD4<sup>+</sup> T-cell death, highlighting its therapeutic potential [9]. This mechanism can be harnessed for therapeutic purposes by introducing small RNA duplexes, such as miRNA, siRNA, and short-hairpin shRNA, which act as artificial RNAi agents. While siRNA and shRNA operate through the RNAi pathway, shRNA necessitates further processing and is often transcribed from viral vectors or plasmid DNA in the nucleus, whereas siRNA is typically synthesized. The RNAi route (Figure 6) involves the cleavage of double-stranded RNA or primary miRNAs into short RNA fragments (siRNA or miRNA), which are loaded onto the RNA-induced silencing complex. This complex, with either siRNA or miRNA as a guide strand, targets complementary mRNA sequences, leading to gene repression through mRNA inactivation or post-translational degradation.

**Figure 6.** Silencing mechanism. Either of its pathways involves the gene expression repression, which can be used to inhibit the HIV-1 proteins production, and/or to silence the coreceptors used by HIV-1 expression. Source: Prepared by the author.



While lentiviral vectors integrate their cargo into the host genome, non-viral approaches like liposomes and polymers are less efficient. Encapsulating siRNAs within biodegradable polymer nanocapsules can protect them from degradation and enhance gene knockout. RNAi therapy offers specificity, versatility, and survival in HIV-1-infected

cells, making it a promising approach, especially when using combinations of shRNA-miRs targeting both host factors and viral genes. Clinical trials employing ex-vivo lentiviral vector delivery have shown promise, but further research is needed to develop effective in-vivo delivery methods for HIV-1 treatment [44]. While these techniques share the



common goal of regulating gene expression, they exhibit important differences. ShRNAs and siRNAs both target a single mRNA transcript but differ in their mechanisms. ShRNAs integrate their coding sequence within the cellular genome, incorporation occurs, facilitating enduring regulation of gene expression. In contradistinction, siRNAs operate fleetingly within the cytosol. MiRNAs, initially found naturally in cells, can now be artificially synthesized and have a unique structure that allows them to target multiple mRNAs.

All three approaches have been explored for their potential in reducing CCR5 expression as a therapeutic strategy in HIV-1 infection [10]. ShRNAs tailored to specifically target CXCR4 have been formulated as a viable alternative. Notably, targeting towards proviral DNA can induce the suppression of virus replication through the mechanism of transcriptional gene silencing [72]. Small non-coding RNAs, particularly miRNAs, play a crucial role in regulating gene expression by inducing mRNA degradation or translational repression. These regulatory mechanisms are governed through two primary pathways, namely the canonical and non-canonical

routes, involving the processing of primary RNA into precursor miRNA subsequent cleavage by Dicer, followed by integration into the RNA-induced silencing complex. MiRNAs have been identified as potential targets for modulating various stages of the HIV life cycle. For instance, miR-107 can bind to the 3'UTR of CCR5, a key player in HIV internalization, potentially preventing HIV infection. Furthermore, genome-wide RNA interference has identified host factors involved in HIV replication that are regulated by miRNAs. Selectively blocking or enhancing miRNAs targeting specific antiviral proteins or pathways may offer therapeutic strategies against HIV [29, 73].

### **Delivery of tools to target cells**

Nanocarriers offer various advantages, exhibiting the capability to encapsulate a variety of therapeutic agents, resulting in the extended circulation or prolonged retention time within tissues, maintaining controlled drug release over an extended period, enhancing solubility and bioavailability for improved pharmacological efficacy, mitigating toxicity and adverse effects while augmenting drug potency. Nanocarriers



have exhibited efficacy in facilitating the delivery of combinations of antibodies, different RNAi targets, or gene editing tools with a gene silencing molecule. Considering the intricate nature of HIV integration sites and the virus's propensity for rapid mutation, the implementation of combination therapies, even within the framework of singular gene therapies such as the simultaneous delivery of multiple siRNAs, has the potential to amplify efficacy. Various types of nanocarriers have been explored in the context of HIV cure research. These include dendrimer-siRNA nanoparticles, lipid nanoparticles, biodegradable nanoparticles, lactoferrin nanoparticles, magnetic nanoparticles, peptide carriers, liposomes, nanoemulsions, and carbosilane dendrimers. Each of these nanocarriers has its own unique properties and advantages, rendering them apt for diverse applications in the advancement of gene-based therapies for the cure of HIV. Understanding their biodistribution and targeting capabilities is crucial for optimizing their use in HIV cure strategies [74]. This approach has been combined with adeno-associated virus (AAV) delivery and long-acting slow effective release ART to target HIV

genomic material integrated effectively [22]. A significant constraint in the therapeutic utilization of the CRISPR/Cas system lies in the delivery of its components, and the presence of residual non-edited infected cells may serve as viral reservoirs, impeding the efficacy of the treatment. The selection of optimal carriers is contingent upon the specific location and cell type under consideration.

Nanotechnology represents a promising tool for the non-viral delivery of Cas-RNPs, given its potential to address the primary drawbacks associated with viral vectors, safety concerns and limited loading capacity [54]. In the context of in vivo applications, lipid nanoparticles or viral vectors such as lentiviral vectors or adeno-associated viruses may be employed. However, it is important to note that viral vectors possess a restricted packaging capacity, potentially impeding the efficiency of delivery. Small SaCas9 with AAVs are one potential solution, although it is less efficient than SpCas9. Recent investigations have indicated that gRNAs engineered to target specific sites, when delivered to latently infected cells via lipid nanoparticles, can achieve approximately 100% viral excision.

While these experiments started with T-cells, the HIV-1 reservoir is not limited to T-cells alone [24]. Although adenoviral vectors have demonstrated efficacy in delivering the CRISPR/Cas9 system, there are concerns about off-target effects. Lentiviral delivery, although promising, may concurrently elevate the risk of off-target effects. Additionally, challenges such as cytotoxicity and the potential for immune tolerance represent limitations in the application of CRISPR-based technology against HIV [2]. Adenoviruses are another option for non-integrating CRISPR transgene delivery, although they may have limitations in transduction efficiency [22]. Retroviral vectors offer permanent RNA expression, although they may generate new viruses in HIV+ cells. Different anti-HIV RNAs have unique advantages and limitations, with some potentially causing sequence-independent toxicity [75]. Although carrier-free delivery methods have shown effectiveness in some applications, they come with potential limitations, including unwanted immunostimulation, challenges in renal clearance, limited transport into cellular compartments, and susceptibility to degradation by cellular enzymes. To overcome these challenges, various viral

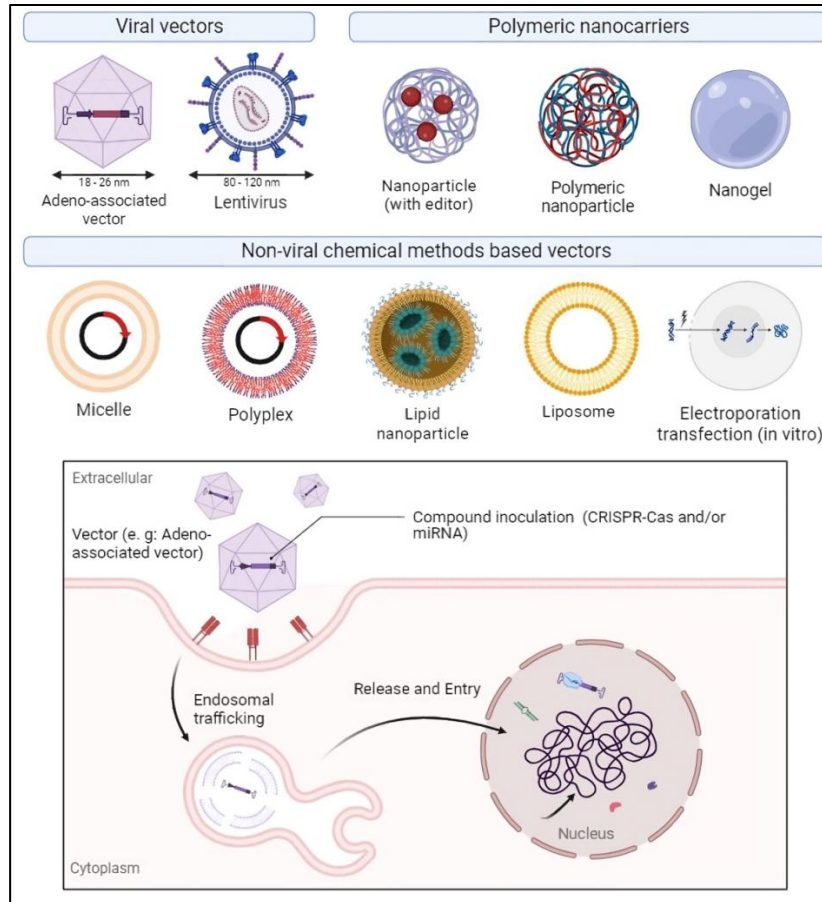
vectors have been developed and utilized in preclinical settings for CRISPR-Cas9 delivery.

Lentiviral vectors are commonly used, and safety improvements have been achieved by introducing deletions in the promoter-enhancer region within the 3' LTR, resulting in self-inactivating vectors. Another popular choice is AAV vectors, known for their broad serotype specificity, adeptness in targeting both proliferating and non-proliferating cells, non-pathogenic characteristics, and minimal immunogenicity. The most commonly used viral platform for gene therapy is the AAV (see Figure 7), which is highly suitable for several reasons: (i) it is not associated with known diseases and typically triggers only a mild immune response in humans; (ii) similar to integrase-deficient lentiviral vectors, AAV can maintain its genome in episomal forms for extended periods, enabling prolonged expression of transgenes in non-dividing cells and tissues. To overcome the constraint imposed by the functional packaging capacity of AAV, which is approximately 4.7 kb, one strategic approach involves the partitioning of a CRISPR/Cas transgene into two segments.

Subsequently, each segment is independently packaged into separate AAV vectors. These vectors are then co-delivered, and the complete protein is reassembled in vivo using a split intein, a pair of domains that self-excise, reconnecting two peptides in an end-to-end configuration [76]. As an example, adeno-associated virus has been utilized for the targeted transport of reconstituted CRISPR-SaCas9 specifically to the liver employing a liver-specific promoter. Adenoviral vectors, derived from adenoviruses, are a third class of viral vectors with potential for CRISPR-Cas9 delivery. These carriers, while promising, have their limitations, including an increased risk of tumorigenesis and

potential immunogenicity. Moreover, incorporating new sequences into viral vectors can be challenging, and the process of scaling up can be intricate and time-intensive. In contrast, non-viral vectors like nanoparticles offer an alternative capable of surmounting the limitations linked to viral-based delivery systems; these alternatives have exhibited notable efficacy in transporting diverse therapeutic agents to designated tissues [58]. Dissemination of CRISPR-Cas antivirals to every HIV-infected cell is a significant obstacle, and researchers have explored methods like lent viral vectors to achieve stable transduction of antivirals in cells[67].

**Figure 7:** Vectors and nanovectors. Adeno-associated vector (AAV) can be considered as an effective transport vector due to its attributes in inoculation to different cell types. Further research must be done due to its limited packaging (4.7 kb). Source: Prepared by the author.



## Limitations

These promising findings indicate that addressing current limitations in facilitating the deployment of the CRISPR/Cas9 molecular toolset while concurrently mitigating the occurrence of unintended off-target genetic modifications may pave the way for a noteworthy paradigm shift in the investigation and management of infectious and autoimmune disorders

[55]. Off-target editing refers to instances where CRISPR/Cas9 cleaves DNA at sites unintended by the investigator. One significant challenge in curing HIV-1 is the elevated frequency of genetic mutations, which results in viral diversity. Targeting regions that exhibit a high degree of conservation across various HIV-1 strains is a feasible approach; however, the emergence of escape variants remains a potential

challenge. Off-target activity is another concern, as CRISPR can tolerate variations in the RNA duplex, leading to unintended effects. Within the context of HIV-1, the CRISPR/Cas9 technology has been harnessed to specifically target the LTRs, thereby inducing disruption or elimination of the HIV-1 genome within latently infected cells. While this approach shows promise, it should be noted that CRISPR/Cas9 can induce double-stranded DNA breaks, leading to error-prone repair processes, including mutations and insertions, which necessitates further research to optimize its clinical potential as an HIV cure method [11].

Reducing off-target effects is crucial to avoid mutations in essential genes, tumor suppressor genes, or chromosome translocations. Bioinformatic tools have been developed to design gRNAs and predict their off-target activity, addressing this problem. Overall, CRISPR-Cas9 has shown promise in reducing viral copy numbers and excising proviral genomes in latently infected cells, but challenges related to viral diversity and off-target effects must be carefully considered [26]. Bioinformatic screening is typically used

to identify potential off-target sites based on sequence complementarity between the gRNA and DNA. However, off-target cleavage can occur even with mismatches between the gRNA and the target DNA, particularly when the mismatches are distal to the PAM site. The efficiency of off-target cleavage varies depending on the position of the mismatch along the gRNA sequence. Strategies for minimizing off-target effects include refining gRNA design and employing ex vivo detection methods in human primary cells to screen for off-target editing [26]. Challenges include ensuring the gRNA's specificity against various HIV-1 strains, targeting the entire HIV-1 genome, and finding safe delivery methods. Despite these obstacles, CRISPR technology holds promise for eventually eradicating HIV-1 [7]. While targeting HIV genome sequences with CRISPR, it is essential to evaluate off-target effects on host gene sequences. Studies have shown that a small percentage of LTR-targeting gRNAs have potential recognition for the human genome, but most of these complementary sequences are in non-coding DNA or intronic regions. Research has generally failed to demonstrate significant off-target effects

[14]. Challenges in delivering the necessary gene-editing tools to all reservoir cells and the presence of proviruses in inaccessible chromatin structures remain significant obstacles to overcome in the quest for an HIV cure [77].

While the employment of two gRNAs directed towards distinct HIV-1 domains can decelerate viral escape, it is crucial to acknowledge that escape remains plausible, potentially arising from mutations introduced by NHEJ in both targets [17]. The widespread deployment of gene therapy, such as CRISPR/Cas9, in Africa or other regions, would depend on several key factors. The methods used, like autologous transplants involving modification of a patient's CD4<sup>+</sup> T cells in the laboratory, may pose logistical challenges. However, in the event of a straightforward and economically viable CRISPR/Cas9 delivery is developed, it could potentially be deployed more widely for HIV treatment [2]. The effective clinical implementation of CRISPR/Cas9 therapy for HIV-1 depends on effective delivery to the target tissues and intracellular compartments hosting latent infections,

such as the viral reservoirs and sanctuary tissues.

Recent advancements have illustrated the practicability of in vivo applications of delivery using methods like tail-vein injection of AAV and nano-formulations that can cross the blood-brain barrier [44]. Several strategies using CRISPR/Cas9 have been suggested for the treatment of HIV infection. They can be categorized into two groups: those targeting HIV DNA and those targeting host factors. In the first category, sgRNAs are designed utilizing the viral genome as a template to activate the sgRNA-Cas9 system, inducing targeted attacks on HIV-1 DNA. The second category targets HIV co-receptor genes like CXCR4 and CCR5 [72]. Targeting cellular elements like CCR5 reduces selective pressure but raises the risk of CXCR4 virus emergence [74]. To address the limitations of existing gene-editing approaches, novel methods like Prime Editing and RNA-guided, RNA-targeting CRISPR effectors, such as Cas13a and Cas13d, have emerged, offering promising strategies for targeting HIV-1 at the genetic and RNA levels, potentially advancing HIV/AIDS treatment [57, 78].

## **DISCUSSION**

Efforts to address the complexities of HIV necessitate a multifaceted strategy, with research findings indicating promising paths towards an effective cure. The convergence of genetic editing and gene expression repression techniques offers an innovative approach, with the potential to revolutionize HIV therapeutics by concurrently targeting multiple facets of the viral lifecycle. However, ethical considerations surrounding precision, equitable access, and intergenerational responsibility must be carefully navigated. Personalized approaches tailored to individual patient profiles hold promise in optimizing treatment outcomes, while ongoing refinement of techniques is essential to mitigate unintended consequences.

The contemplation of employing genetic editing within targeted cellular populations signifies a paradigm shift in personalized medicine, offering unprecedented precision in addressing specific medical conditions. Challenges persist in optimizing techniques, ensuring long-term safety, ethics consideration about the genome manipulation and its potential/identified risks of off-target effects, and demonstrating clinical

efficacy, yet the potential application of genetic editing to combat HIV exemplifies the transformative power of science and technology.

The results drawn from a range of research articles underscore the dynamic and intricate nature of employing genetic editing and gene expression repression strategies against HIV. Notable outcomes include sustained viral suppression, disruption of integrated proviral DNA sequences, and minimal impact on host genome DNA regions. However, variability in efficacy across studies highlights the complexity inherent in these approaches, underscoring the need for a comprehensive understanding of underlying mechanisms. While subject to limitations, this review contributes to the ongoing dialogue and advancements at the intersection of CRISPR-Cas technology and HIV research.

## **CONCLUSIONS**

Despite the advancements of HAART, HIV-1 remains a formidable global public health challenge, with viral reservoirs hindering a definitive cure. The persistence of these reservoirs, established early in infection, leads to viral resurgence upon treatment cessation.



The review emphasizes the urgent need for scalable strategies capable of eliminating enduring HIV reservoirs. CRISPR-Cas genetic editing, particularly targeting the CCR5 gene, shows promise in countering HIV-1 tenacity. However, challenges such as off-target effects, ethical concerns, and variable efficacies demand meticulous navigation. The integration of genetic editing with gene expression repression mechanisms presents a multifaceted strategy, enhancing therapeutic efficacy and preventing resistance. The recent studies have shown the improvement in the neurological functions after the reduction of HIV-1 expression in cortical brain tissue [79], demonstrating the relevance that the pursuit of a cure currently has.

Advanced delivery modalities, including vectors and nanovectors, enhance precision and safety in genetic editing. Ethical considerations, especially regarding off-target effects and broader implications, underscore the need for a harmonious balance between scientific progress and ethical principles. The long-term benefits of genetic editing and gene expression repression techniques have the potential to reshape HIV-1 therapeutics, promising perpetual viral suppression.

Collaboration across institutions and a commitment to knowledge dissemination are crucial. The insights provided by research findings collectively pave the way toward advanced strategies for a viable HIV-1 cure.

Addressing the complexities of HIV-1 requires a comprehensive approach, considering its impact on public health, challenges posed by viral reservoirs, the intricacies of CRISPR-Cas, innovative delivery methods, and the potential of RNA-mediated gene expression repression. These multifaceted solutions, driven by collaborative efforts and innovation, hold the potential to transform HIV-1 therapeutics, advancing patient care and bolstering public health.

#### **ACKNOWLEDGEMENTS**

The author is delighted to express his deepest gratitude to her colleague, Miss. Andrea Botero, for her unwavering support throughout the development of the topic review and all that it entails. Her encouragement, insightful feedback, and dedication have been invaluable in shaping the outcome of the topic review. Thank you, Andrea, for your exceptional support and belief in this endeavor.



The author also extends his appreciation to the BioRender.com platform which was used for producing high-quality visual content that has enhanced the clarity and impact of the research.

## **FUNDING**

The author asserts that the research was executed without the receipt of any external funding.

## **AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS**

As a review article, no materials were utilized except for the incorporation of the mentioned research articles.

## **DECLARATIONS**

Ethics approval and consent to participate  
The current manuscript does not involve the use of clinical patient or animal samples.

## **Conflict of interest statement**

The author asserts that the research was conducted without any discernible commercial or financial affiliations that might be interpreted as potential conflicts of interest.

## **Consent for publication**

The authors declare their authorization for the publication of this article.

## **REFERENCES**

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Latest statistics on the state of the HIV/AIDS epidemic. Global HIV Statistics (Internet). 2022. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Accessed: July 1, 2023.
2. Abana CZY, Lamptey H, Bonney EY, Kyei GB. HIV cure strategies: which ones are appropriate for Africa? Cellular and Molecular Life Sciences. 2022;79(8).
3. Sadowski I, Hashemi FB. Strategies to eradicate HIV from infected patients: elimination of latent provirus reservoirs. Cellular and Molecular Life Sciences. 2019;76(18):3583-600.
4. Jai J, Shirleen D, Hanbali C, Wijaya P, Anginan TB, Husada W, et al. Multiplexed shRNA-miRs as a candidate for anti HIV-1 therapy: strategies, challenges, and future potential. J Genet Eng Biotechnol. 28 de diciembre de 2022;20(1):172.

5. Lee C. CRISPR/Cas9-Based Antiviral Strategy: Current Status and the Potential Challenge. *Molecules*. 5 de abril de 2019;24(7):1349.
6. Nguyen H, Wilson H, Jayakumar S, Kulkarni V, Kulkarni S. Efficient Inhibition of HIV Using CRISPR/Cas13d Nuclease System. *Viruses*. 2021;13(9).
7. Sonti S, Sharma AL, Tyagi M. HIV-1 persistence in the CNS: Mechanisms of latency, pathogenesis and an update on eradication strategies. *Virus Research*. 2021;303.
8. Dash PK, Kaminski R, Bella R, Su H, Mathews S, Ahooyi TM, Chen C, Mancuso P, Sariyer R, Ferrante P, Donadoni M, Robinson JA, Sillman B, Lin Z, Hilaire JR, Banoub M, Elango M, Gautam N, Mosley RL, Poluektova LY, McMillan J, Bade AN, Gorantla S, Sariyer IK, Burdo TH, Young WB, Amini S, Gordon J, Jacobson JM, Edagwa B, Khalili K, Gendelman HE. Sequential LASER ART and CRISPR Treatments Eliminate HIV-1 in a Subset of Infected Humanized Mice. *Nat Commun*. 2019 Jul 2;10(1):2753. doi: 10.1038/s41467-019-10366-y. PMID: 31266936; PMCID: PMC6606613.
9. Zhang J, Han J, Li H, Li Z, Zou P, Li J, et al. Lymphocyte Membrane- and 12p1-Dual-Functionalized Nanoparticles for Free HIV-1 Trapping and Precise siRNA Delivery into HIV-1-Infected Cells. *Adv Sci (Weinh)*. abril de 2023;10(10):e2300282.
10. Scopus - Document details - Targeting CCR5 as a Component of an HIV-1 Therapeutic Strategy | Signed in (Internet). (citado 25 de junio de 2023). Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85124071557&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=7d2b7131bc44f700be93875cc598ce15&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28CCR5+AND+interference%29&sl=26&sessionSearchId=7d2b7131bc44f700be93875cc598ce15>
11. Olson A, Basukala B, Wong WW, Henderson AJ. Targeting HIV-1 proviral transcription. *Current Opinion in Virology*. 2019;38:89-96.
12. Ndung'u T, McCune JM, Deeks SG. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved. *Nature*. 2019 Dec;576(7787):397-405. doi: 10.1038/s41586-019-1841-8. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31853080; PMCID: PMC8052635.

13. Ahlenstiel CL, Symonds G, Kent SJ, Kelleher AD. Block and Lock HIV Cure Strategies to Control the Latent Reservoir. *Front Cell Infect Microbiol.* 14 de agosto de 2020;10:424.
14. Killingsworth L, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV-1: insights from across the spectrum of acute through long-term treated infection. *Semin Immunopathol.* 1 de septiembre de 2022;44(5):709-24.
15. Xiao Q, Guo D, Chen S. Application of CRISPR/Cas9-Based Gene Editing in HIV-1/AIDS Therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 22 de marzo de 2019;9:69.
16. Xiao Q, Chen S, Wang Q, Liu Z, Liu S, Deng H, et al. CCR5 editing by Staphylococcus aureus Cas9 in human primary CD4+ T cells and hematopoietic stem/progenitor cells promotes HIV-1 resistance and CD4+ T cell enrichment in humanized mice. *Retrovirology.* 11 de junio de 2019;16(1):15.
17. Darcis G, Binda CS, Klaver B, Herrera-Carrillo E, Berkhout B, Das AT. The Impact of HIV-1 Genetic Diversity on CRISPR-Cas9 Antiviral Activity and Viral Escape. *Viruses-Basel.* 13 de marzo de 2019;11(3):255.
18. Darcis G, Binda CS, Klaver B, Herrera-Carrillo E, Berkhout B, Das AT. The Impact of HIV-1 Genetic Diversity on CRISPR-Cas9 Antiviral Activity and Viral Escape. *Viruses.* 2019 Mar 13;11(3):255. doi: 10.3390/v11030255. PMID: 30871200; PMCID: PMC6466431.
19. Müller TG, Zila V, Müller B, Kräusslich HG. Nuclear Capsid Uncoating and Reverse Transcription of HIV-1. *Annual Review of Virology.* 2022;9(1):261-84.
20. 1. Zila V, Margiotta E, Turoňová B, Müller TG, Zimmerli CE, Mattei S, et al. Cone-shaped HIV-1 capsids are transported through intact nuclear pores. *Cell.* 18 de febrero de 2021;184(4):1032-1046.e18.
21. Sanches-da-Silva GDN, Sales Medeiros LF, Lima FM. The Potential Use of the CRISPR-Cas System for HIV-1 Gene Therapy. *Int J Genomics.* 21 de agosto de 2019;2019:8458263.
22. Sheykhhasan M, Foroutan A, Manoochehri H, Khoei SG, Poondla N, Saidijam M. Could gene therapy cure HIV? *Life Sciences.* 2021;277.
23. Hashmat R, Yousaf MZ, Rahman Z, Anjum KM, Yaqub A, Imran M. CRISPR-CAS Replacing Antiviral Drugs

- against HIV: An Update. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(1):77-83.
24. Henderson LJ, Reoma LB, Kovacs JA, Nath A. Advances toward curing HIV-1 infection in tissue reservoirs. *Journal of Virology.* 2020;94(3).
25. Vanhamel J, Bruggemans A, Debyser Z. Establishment of latent HIV-1 reservoirs: what do we really know? *J Virus Erad.* 5(1):3-9.
26. Bhowmik R, Chaubey B. CRISPR/Cas9: a tool to eradicate HIV-1. *Aids Res Ther.* 1 de diciembre de 2022;19(1):58.
27. Moranguinho I, Valente ST. Block-And-Lock: New Horizons for a Cure for HIV-1. *Viruses-Basel.* diciembre de 2020;12(12):1443.
28. Pluta A, Jaworski JP, Cortés-Rubio CN. Balance between retroviral latency and transcription: Based on hiv model. *Pathogens.* 2021;10(1):1-26.
29. Chinniah R, Adimulam T, Nandlal L, Arumugam T, Ramsuran V. The Effect of miRNA Gene Regulation on HIV Disease. *Frontiers in Genetics.* 2022;13.
30. Bertrand L, Velichkovska M, Toborek M.. *J Neuroimmune Pharmacol.* 1 de marzo de 2021;16(1):74-89.
31. Killingsworth L, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV-1: insights from across the spectrum of acute through long-term treated infection. *Semin Immunopathol.* 1 de septiembre de 2022;44(5):709-24.
32. Wallet C, De Rovere M, Van Assche J, Daouad F, De Wit S, Gautier V, et al. Microglial Cells: The Main HIV-1 Reservoir in the Brain. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2019;9.
33. Hussein M, Molina MA, Berkhout B, Herrera-Carrillo E. A CRISPR-Cas Cure for HIV/AIDS. *Int J Mol Sci.* enero de 2023;24(2):1563.
34. Binda CS, Klaver B, Berkhout B, Das AT. CRISPR-Cas9 Dual-gRNA Attack Causes Mutation, Excision and Inversion of the HIV-1 Proviral DNA. *Viruses-Basel.* marzo de 2020;12(3):330.
35. Colby DJ, Trautmann L, Pinyakorn S, et al. Time to Viral Rebound After Interruption of Modern Antiretroviral Therapies. *J Infect Dis.* 2022 Mar 3;225(5):748-758. doi: 10.1093/infdis/jiab008. PMID: 34609303.
36. Verdikt R, Darcis G, Ait-Ammar A, Van Lint C. Applications of CRISPR/Cas9 tools in deciphering the mechanisms of HIV-1 persistence. *Curr Opin Virol.* octubre de 2019;38:63-9.

37. Chen J, Zhou T, Zhang Y, Luo S, Chen H, Chen D, et al. The reservoir of latent HIV. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12.
38. Bandera A, Gori A, Clerici M, Sironi M. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Curr Opin Pharmacol*. 2019 Oct;48:24-32. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.003. Epub 2019 Apr 28. PMID: 31029861.
39. Yoder KE. A CRISPR/Cas9 library to map the HIV-1 provirus genetic fitness. *Acta Virol*. 2019;63(2):129-38.
40. Das AT, Binda CS, Berkhout B. Elimination of infectious HIV DNA by CRISPR-Cas9. *Curr Opin Virol*. octubre de 2019;38:81-8.
41. Chung CH, Allen AG, Atkins AJ, Sullivan NT, Homan G, Costello R, et al. Safe CRISPR-Cas9 Inhibition of HIV-1 with High Specificity and Broad-Spectrum Activity by Targeting LTR NF- $\kappa$ B Binding Sites. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2020;21:965-82.
42. Delannoy A, Poirier M, Bell B. Cat and mouse: HIV transcription in latency, immune evasion and cure/remission strategies. *Viruses*. 2019;11(3).
43. Maina EK, Adan AA, Mureithi H, Muriuki J, Lwembe RM. A Review of Current Strategies Towards the Elimination of Latent HIV-1 and Subsequent HIV-1 Cure. *Curr HIV Res*. 2021;19(1):14-26.
44. Atkins AJ, Allen AG, Dampier W, Haddad EK, Nonnemacher MR, Wigdahl B. HIV-1 cure strategies: why CRISPR? *Expert Opin Biol Ther*. junio de 2021;21(6):781-93.
45. Li J. Advances toward a cure for HIV: getting beyond n=2. *Top Antivir Med*. 2020 Jan;27(4):91-95. PMID: 32224499; PMCID: PMC7162679.
46. Leite TF, Delatorre E, Côrtes FH, Ferreira ACG, Cardoso SW, Grinsztejn B, et al. Reduction of HIV-1 Reservoir Size and Diversity After 1 Year of cART Among Brazilian Individuals Starting Treatment During Early Stages of Acute Infection. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2019 [citado 24 de febrero de 2024];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.00145>
47. Baddeley HJE, Isalan M. The Application of CRISPR/Cas Systems for Antiviral Therapy. *Front Genome Edit*. 13 de octubre de 2021;3:745559.

48. Scheller SH, Rashad Y, Saleh FM, Willingham KA, Reilich A, Lin D, et al. Biallelic, Selectable, Knock-in Targeting of CCR5 via CRISPR-Cas9 Mediated Homology Directed Repair Inhibits HIV-1 Replication. *Front Immunol.* 2022;13:821190.
49. Vergara-Mendoza M, Gomez-Quiroz LE, Miranda-Labra RU, Fuentes-Romero LL, Romero-Rodriguez DP, Gonzalez-Ruiz J, et al. Regulation of Cas9 by viral proteins Tat and Rev for HIV-1 inactivation. *Antiviral Res.* agosto de 2020;180:104856.
50. Li H, Yang Y, Hong W, Huang M, Wu M, Zhao X. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Jan 3;5(1):1. doi: 10.1038/s41392-019-0089-y. PMID: 32296011; PMCID: PMC6946647.
51. Herskovitz J, Hasan M, Patel M, Blomberg WR, Cohen JD, Machhi J, et al. CRISPR-Cas9 Mediated Exonic Disruption for HIV-1 Elimination. *EBioMedicine.* noviembre de 2021;73:103678.
52. Herrera-Carrillo E, Gao Z, Berkhout B. CRISPR therapy towards an HIV cure. *Brief Funct Genomics.* mayo de 2020;19(3):201-8.
53. Lian X, Seiger KW, Parsons EM, Gao C, Sun W, Gladkov GT, et al. Progressive transformation of the HIV-1 reservoir cell profile over two decades of antiviral therapy. *Cell Host and Microbe.* 2023;31(1):83-96.e5.
54. Watters KE, Kirkpatrick J, Palmer MJ, Koblentz GD. The CRISPR revolution and its potential impact on global health security. *Pathogens and Global Health.* 2021;115(2):80-92.
55. Mohammadzadeh I, Qujeq D, Yousefi T, Ferns GA, Maniati M, Vaghari-Tabari M. CRISPR/Cas9 gene editing: A new therapeutic approach in the treatment of infection and autoimmunity. *IUBMB Life.* agosto de 2020;72(8):1603-21.
56. Escalona-Noguero C, Lopez-Valls M, Sot B. CRISPR/Cas technology as a promising weapon to combat viral infections. *Bioessays.* abril de 2021;43(4):e2000315.
57. Zhang Z, Hou W, Chen S. Updates on CRISPR-based gene editing in HIV-1/AIDS therapy. *Virol Sin.* febrero de 2022;37(1):1-10.
58. Najafi S, Tan SC, Aghamiri S, Raei P, Ebrahimi Z, Jahromi ZK, et al.

Therapeutic potentials of CRISPR-Cas genome editing technology in human viral infections. *Biomed Pharmacother.* abril de 2022;148:112743.

59. Maslennikova A, Mazurov D. Application of CRISPR/Cas Genomic Editing Tools for HIV Therapy: Toward Precise Modifications and Multilevel Protection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2022;12.

60. Armstrong DA, Hudson TR, Hodge CA, Hampton TH, Howell AL, Hayden MS. PlmCas12e (CasX2) cleavage of CCR5: impact of guide RNA spacer length and PAM sequence on cleavage activity. *RNA Biology.* 31 de diciembre de 2023;20(1):296-305.

61. Yin L, Zhao F, Sun H, Wang Z, Huang Y, Zhu W, et al. CRISPR-Cas13a Inhibits HIV-1 Infection. *Mol Ther-Nucl Acids.* 4 de septiembre de 2020;21:147-55.

62. Xue Y, Chen Z, Zhang W, Zhang J. Engineering CRISPR/Cas13 System against RNA Viruses: From Diagnostics to Therapeutics. *Bioengineering-Basel.* julio de 2022;9(7):291.

63. Ophinni Y, Miki S, Hayashi Y, Kameoka M. Multiplexed tat-Targeting CRISPR-Cas9 Protects T Cells from Acute HIV-1 Infection with Inhibition of

Viral Escape. *Viruses.* 28 de octubre de 2020;12(11):1223.

64. Mohamed H, Gurrola T, Berman R, Collins M, Sariyer IK, Nonnemacher MR, et al. Targeting CCR5 as a Component of an HIV-1 Therapeutic Strategy. *Frontiers in Immunology.* 2022;12.

65. Fan M, Berkhout B, Herrera-Carrillo E. A combinatorial CRISPR-Cas12a attack on HIV DNA. *MolTher-Methods Clin Dev.* 9 de junio de 2022;25:43-51.

66. Khanal S, Cao D, Zhang J, Zhang Y, Schank M, Dang X, et al. Synthetic gRNA/Cas9 Ribonucleoprotein Inhibits HIV Reactivation and Replication. *Viruses.* 28 de agosto de 2022;14(9):1902.

67. Liu Y, Jeeninga RE, Klaver B, Berkhout B, Das AT. Transient CRISPR-Cas Treatment Can Prevent Reactivation of HIV-1 Replication in a Latently Infected T-Cell Line. *Viruses-Basel.* diciembre de 2021;13(12):2461.

68. Gao Z, Fan M, Das AT, Herrera-Carrillo E, Berkhout B. Extinction of all infectious HIV in cell culture by the CRISPR-Cas12a system with only a single crRNA. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jun 4;48(10):5527-5539. doi:



- 10.1093/nar/gkaa226. PMID: 32282899; PMCID: PMC7261156.
69. Sessions KJ, Chen YY, Hodge CA, Hudson TR, Eszterhas SK, Hayden MS, et al. Analysis of CRISPR/Cas9 Guide RNA Efficiency and Specificity Against Genetically Diverse HIV-1 Isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses*. octubre de 2020;36(10):862-74.
70. Liu Y, Binda CS, Berkhout B, Das AT. CRISPR-Cas attack of HIV-1 proviral DNA can cause unintended deletion of surrounding cellular DNA. *Journal of Virology*. 20 de noviembre de 2023;97(12):e01334-23. Lin D, Scheller SH, Robinson MM, Izadpanah R, Alt EU, Braun SE. Increased Efficiency for Biallelic Mutations of the CCR5 Gene by CRISPR-Cas9 Using Multiple Guide RNAs As a Novel Therapeutic Option for Human Immunodeficiency Virus. *CRISPR J*. febrero de 2021;4(1):92-103.
71. Xu Y, Peng X, Zheng Y, Jin C, Lu X, Han D, et al. Inactivation of Latent HIV-1 Proviral DNA Using Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9 Treatment and the Assessment of Off-Target Effects. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12.
72. Cardona ME, Hinkula J, Gustafsson K, Christensson B, Wahren B, Mohamed AJ, et al. Specific properties of shRNA-mediated CCR5 downregulation that enhance the inhibition of HIV-1 infection in combination with shRNA targeting HIV-1 rev. *Mol Biol Rep*. noviembre de 2022;49(11):11187-92.
73. Small RNAs to treat human immunodeficiency virus type 1 infection by gene therapy - ScienceDirect (Internet). (citado 17 de julio de 2023). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625719300069?via%3DiHub>
74. Cao S, Woodrow KA. Nanotechnology approaches to eradicating HIV reservoirs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;138:48-63.
75. Dong, W.; Kantor, B. Lentiviral Vectors for Delivery of Gene-Editing Systems Based on CRISPR/Cas: Current State and Perspectives. *Viruses* 2021, 13, 1288.
76. Marsden MD, Zack JA. HIV cure strategies: a complex approach for a complicated viral reservoir? *Future Virology*. enero de 2019;14(1):5-8.
77. Sullivan NT, Allen AG, Atkins AJ, Chung CH, Dampier W, Nonnemacher MR, et al. Designing Safer



CRISPR/Cas9 Therapeutics for HIV: Defining Factors That Regulate and Technologies Used to Detect Off-Target Editing. *Front Microbiol.* 12 de agosto de 2020;11:1872.


78. Rothemejer FH, Lauritsen NP, Juhl AK, Schleimann MH, König S, Søggaard OS, et al. Development of HIV-Resistant CAR T Cells by CRISPR/Cas-Mediated CAR Integration into the CCR5 Locus. *Viruses.* 10 de enero de 2023;15(1):202.

79. McLaurin KA, Li H, Khalili K, Mactutus CF, Booze RM. HIV-1 mRNA knockdown with CRISPR/CAS9 enhances neurocognitive function. *J Neurovirol.* 2024;30(1):71-85.



## ESKETAMINA NASAL: ANÁLISIS DE LA JUDICIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL TRIBUNAL DE JUSTICIA DEL ESTADO DE RIO DE JANEIRO - BRASIL (2021-2024)

**Nasal Esketamine: Analysis of the judicialization of medications in the Court of Justice of  
the State of Rio de Janeiro - Brazil (2021-2024)**

**Derly J. Díaz R<sup>1</sup>**  Médica internista, MSc. Salud Pública. Investigadora y candidata a doctora en Salud Pública.

**Felipe Dutra A<sup>2</sup>**  Abogado y Sociólogo. Doctor en Sociología.

### Artículo original

**Recibido:** 7 de mayo  
de 2024

**Aceptado:** 20 de julio  
de 2024

**Publicado** 10 agosto  
2024

 10.19053/uptc.2744953X.18399



### Como citar este artículo:

Díaz, DJ. Dutra, F. Esketamina nasal: análisis de la judicialización de medicamentos en el Tribunal de Justicia del Estado de Rio de Janeiro - Brasil (2021-2024). Salud y Sociedad UPTC Volumen 9 Número 1. 2024

<sup>1</sup> Universidad del Estado de Río de Janeiro, \*Autor en correspondencia: derly.diaz@uptc.edu.co

<sup>2</sup> Universidad del Estado de Río de Janeiro, felipe.dutra@gmail.com

## RESUMEN

**Introducción:** El presente estudio examina la judicialización de la esketamina nasal para el tratamiento de la depresión resistente en el Tribunal de Justicia del Estado de Río de Janeiro, Brasil, desde 2021 hasta 2024. La esketamina, comercializada como Spravato, fue aprobada por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria en 2020 y es un antidepresivo de administración nasal. Sin embargo, su costo y ausencia en la lista de medicamentos esenciales (RENAME) hacen que la vía judicial sea la principal forma de acceso.

**Materiales y métodos:** Estudio de casos, transversal y retrospectivo, de análisis de jurisprudencia de la segunda instancia del Tribunal de Justicia del Estado de Río de Janeiro (Brasil). Se seleccionaron casos iniciados entre 2021 y junio de 2024, buscando los términos "Spravato" o "esketamina" en procesos civiles. Se excluyeron casos fuera del período o duplicados. Las variables analizadas incluyeron el año de solicitud, el argumento del demandante, el perfil del demandado y la sentencia.

**Resultados:** Se encontraron 31 casos, con 28 sentencias favorables a la concesión del medicamento, principalmente contra seguros de salud privados. La judicialización parece estar en aumento, y la indicación médica prevalece sobre las condiciones contractuales o presupuestales.

**Conclusiones:** La esketamina nasal es una opción prometedora para el tratamiento de la depresión resistente, pero su costo y la necesidad de judicialización para el acceso indican la urgencia de políticas públicas que garanticen un suministro adecuado y seguro del medicamento, evitando la demora y el costo de los pedidos judiciales.

**PALABRAS CLAVE:** Esketamina, Spravato, Tratamiento de Depresión Resistente, Judicialización de la Salud, Rio de Janeiro, Brasil

## ABSTRACT

**Introduction:** This study examines the judicialization of nasal esketamine for the treatment of treatment-resistant depression in the Court of Justice of the State of Rio de Janeiro, Brazil, from 2021 to 2024. Esketamine, marketed as Spravato, was approved by ANVISA in 2020 and is a nasally administered antidepressant. However, its cost and absence from the essential medicines list (RENAME) make judicial recourse the primary means of access.

**Materials and Methods:** A cross-sectional and retrospective case study approach was employed, analyzing the jurisprudence of the Court of Justice of the State of Rio de Janeiro (Brazil). Cases initiated between 2021, and June 2024 were selected, searching for the terms "Spravato" or "esketamine" in civil proceedings. Cases outside the period or duplicates were excluded. Variables analyzed included the year of request, the plaintiff's argument, the defendant's profile, and the judgment.

**Results:** Thirty-one cases were identified, with 28 favorable judgments ordering the provision of the medication, primarily against private health insurers. Judicialization appears to be on the rise, and medical indication prevails over contractual or budgetary conditions.

**Conclusions:** Nasal esketamine is a promising option for treatment-resistant depression, but its cost and the need for judicialization to access it underscore the urgency for public policies that ensure adequate and safe supply of the medication, avoiding delays and the expense of judicial requests.

**KEYWORDS:** Esketamine, Spravato, Treatment-Resistant Depression, Health's Judicialization, Rio de Janeiro, Brazil

## 1. INTRODUCCIÓN

Brasil es un país que cuenta con un sistema de sanidad universal, el SUS, previsto en la Constitución Federal de 1988, y creado, de hecho, mediante la Ley 8080 de 1990. Es destacado por tratarse del mayor sistema de salud público del mundo, por ser producto de las luchas sociales, y por enmarcarse en un contexto de salud como derecho fundamental, y deber del Estado, lo cual, en sus 34 años de desarrollo y expansión, también se ha visto inmerso en un fenómeno paralelo de judicialización de

salud de manera vertiginosamente progresivo (1,2).

Además, coexiste un sistema de salud complementario, regulado por la Ley 9656/98, que corresponde a la medicina privada estructurada en seguros cuya contratación es voluntaria, y supervisada por la ANS, Agencia Nacional de Salud Suplementar. Este sistema opera bajo la base de contratos y ofrece una lista mínima de cobertura para procedimientos y asistencias médicas. Asimismo, está sujeto a la protección de organismos públicos de defensa del consumidor, garantizando así la

calidad y la seguridad de los servicios prestados. Este sistema de salud privado es también recurrente objeto de judicialización en la búsqueda de procedimientos y fármacos, lo que añade un nivel adicional de complejidad al fenómeno. (3,4).

El incremento de la judicialización en salud en Brasil se debe a varios factores, como el aumento de costos, la adopción de tecnologías sanitarias avanzadas, el envejecimiento de la población, la demanda por tratamientos más eficaces, seguros y eficientes, los casos de fraude, las preocupaciones financieras, la remuneración basada en procedimientos, la falta de financiamiento y la búsqueda de justicia por parte de los usuarios del sistema de salud que se sienten desatendidos (5).

En ese entendimiento, los pacientes del sistema tendrán derecho a cualquier medicamento que esté registrado en la ANVISA, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, institución autárquica creada en 1999, tiene como función velar por la salud pública a través de la regulación y supervisión de los medicamentos. Esta entidad se asegura de que todos los productos farmacéuticos cumplan con los más altos estándares de calidad, seguridad y eficacia antes de ser puestos a disposición del público. También evalúa, registra y

monitorea los medicamentos en el mercado, garantizando que los brasileños tengan acceso a tratamientos seguros y efectivos (6).

Con la esperanza de ofrecer nuevas opciones de tratamiento, en 2019 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, FDA aprobó el uso de la esketamina nasal como alternativa farmacológica para la depresión refractaria. Esta decisión se tomó tras una revisión exhaustiva de la solicitud y las enmiendas presentadas por el laboratorio Janssen, prescindiendo de la necesidad de realizar estudios en población pediátrica (7,8).

En este contexto, en Brasil, el clorhidrato de esketamina, comercializado como Spravato, fue aprobado por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, ANVISA, el 3 de noviembre de 2020, con una vigencia de la aprobación hasta noviembre de 2030. Se trata del primer antidepresivo nasal aprobado, que se presenta como una estrategia complementaria a los antidepresivos orales (9).

Se sabe que, la esketamina, un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), ejerce su mecanismo de acción interfiriendo con la transmisión glutamatérgica, un

proceso fundamental en el sistema nervioso central. Al interactuar con los receptores NMDA, modula la plasticidad sináptica y la transmisión de señales neuronales, lo que se ha postulado como un mecanismo subyacente en su eficacia terapéutica, particularmente en el tratamiento de la depresión refractaria. No obstante, esta intervención farmacológica no está exenta de efectos colaterales, pudiendo generar aumento transitorio de la presión arterial, episodios de despersonalización, mareo, cefalea, exacerbación de la ansiedad, náuseas y vómitos. Estos efectos adversos, aunque generalmente de naturaleza leve y autolimitada, requieren una monitorización clínica adecuada para garantizar la seguridad y la optimización de la respuesta terapéutica en los pacientes tratados con este agente. (10, 11).

La determinación de prescribir este medicamento recae en el juicio clínico de un psiquiatra. Este tratamiento está concebido para que el paciente mismo lo administre, siempre bajo la atenta supervisión de un profesional sanitario. Su aplicación implica una sesión terapéutica que incluye su administración nasal seguida de un lapso de observación postadministración, en un contexto clínico apropiado, garantizando así

la seguridad y la eficacia del proceso terapéutico (11).

Brasil actualiza regularmente su lista de medicamentos esenciales, conocida como RENAME, con el fin de fomentar el uso racional de estos recursos, dando prioridad a aquellos que presentan los más altos niveles de seguridad, eficacia y calidad, y que son fundamentales para el control de enfermedades y condiciones clínicas, incluyendo aquellas específicas de cada región. La última actualización de esta lista data del año 2022, y aún no incluye el medicamento psiquiátrico al que se hace referencia. Por lo tanto, la vía más probable para obtener este tratamiento es a través de medios judiciales (12).

En ese contexto, este estudio se propone caracterizar los casos de pedidos judiciales en el Tribunal de Justicia del Estado de Río de Janeiro, uno de los mayores tribunales del país brasileño, de la esketamina, después de su registro nacional, todavía bajo la patente del laboratorio Janssen, cuyo precio por frasco aproximado en farmacias locales es de 1.800.000 pesos colombianos aproximadamente, o 450 dólares americanos, el equivalente a 1,8 veces el salario mínimo mensual en esa nación, (precio a partir de una consulta simple en google en varias farmacias online,

el 4 de agosto de 2024, con la conversión de monedas en el propio buscador, y comparado con el salario mínimo mensual del Brasil como referencia).

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Esta investigación se realizó en el marco del grupo de investigación Judicialización de la Salud, del Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, de la Universidad del Estado de Río de Janeiro.

Se realizó un análisis de casos transversal, en el momento procesual en que se encontraban a 31 de julio de 2024, basado en la jurisprudencia de la segunda instancia del Tribunal de Justicia del Estado de Río de Janeiro (Brasil), abarcando el período comprendido entre enero de 2021 y junio de 2024. Este estudio, de naturaleza transversal y retrospectiva, prescindió de la evaluación por un comité de ética, dado que los datos empleados son de dominio público y están disponibles a través de los procesos electrónicos del propio tribunal.

La selección del Tribunal a estudiar fue por conveniencia, debido a que, se trata de un tribunal considerado de grande porte. Un tribunal de gran porte se caracteriza por ser un órgano jurisdiccional que, dentro de un mismo ramo de justicia, se distingue de

otros por sus atributos específicos, como los gastos totales, la cantidad de casos nuevos y procesos pendientes, el número de magistrados y servidores, y el número de trabajadores auxiliares. En el contexto brasileño, los estados que albergan los mayores tribunales estatales, como el Tribunal de Justicia del Estado de Río de Janeiro (TJRJ), concentran una parte significativa del Producto Interno Bruto (PIB) nacional y de la población brasileña. El TJRJ, por lo tanto, es un ejemplo de un tribunal de gran porte, responsable de una jurisdicción que requiere un alto nivel de recursos y donde se maneja un volumen elevado de casos y procesos (13).

Se aplicó la metodología de estudio de casos, que se trata de una investigación de un fenómeno contemporáneo dentro de su contexto, especialmente cuando las fronteras entre el fenómeno y el medio no están claramente definidas, centrándose en la comprensión detallada de un sujeto único o un número pequeño de sujetos, lo que permite examinar singularidades del asunto en cuestión. Este enfoque metodológico es particularmente útil en situaciones donde es necesario entender la dinámica interna de un grupo, una organización o un proceso, y donde los métodos cuantitativos podrían no capturar la rica textura de la realidad (14).

La fuente de los datos fue la base de datos en línea de jurisprudencia de segunda instancia del Tribunal de Justicia del Estado de Río de Janeiro. Se utilizaron como términos de búsqueda para los procesos electrónicos, tanto activos como inactivos, los vocablos en portugués: "Spravato" o "escetamina", delimitando el período de tiempo desde el año 2022 hasta junio de 2024, exclusivamente en el ámbito de la competencia civil. Como criterio de inclusión, se consideró la solicitud judicial de este medicamento, ya sea por su denominación genérica o por su marca comercial. En cuanto a los criterios de exclusión, se contemplaron aquellos casos que estuviesen fuera del período circunscrito o que presentasen duplicidad.

Las variables seleccionadas fueron: el año de la solicitud inicial, el argumento del autor de la petición (demandante), el demandado (sistema público/Estado o sistema de salud privado/seguro médico), y la sentencia.

La organización y análisis de los datos se llevaron a cabo mediante hojas de cálculo y documentos de texto en la plataforma docs.google, en el año 2024, posterior a la lectura integral de la sentencia o fallo judicial.

## **RESULTADOS**

Los casos encontrados con sentencias en segunda instancia hasta 30 de junio de 2024, corresponden a procesos iniciados en 2023 o años anteriores. Fueron hallados 31 casos.

**Tabla 1.** Casos por año de registro del proceso. Siendo contabilizados los casos de 2024, hasta el mes de junio. Fuente propia.

<b>Año</b>	<b>n°</b>
2021	2
2022	4
2023	20
2024	5
<b>Total</b>	<b>31</b>



**Tabla 2.** Argumento / sentencia judicial, entendiéndose ‘a favor’ como la decisión de obligación de proveer el medicamento esketamina nasal según la indicación médica. Fuente propia.

Condición alegada	n°	Sentencia a favor	Sentencia no favorable
Trastorno depresivo recurrente o grave/ideación suicida	21	19	2
Depresión resistente e ideación suicida	9	9	0
Trastorno depresivo grave en menor de edad	1	0	1
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>28</b>	<b>3</b>

Los casos en que fue negada la orden jurídica de proporcional la esketamina, ocurrieron sin haberse argumentado depresión resistente, y otro por razón de que el paciente en cuestión, era un menor de edad, en este último caso la demanda fue contra el Estado/municipio dentro del Sistema Único de Salud.

**Tabla 3.** Perfil del demandado

Demandado	n°
Estado/municipio	1
Seguro de salud	30
<b>Total</b>	<b>31</b>

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Aparentemente, fueron pocos los casos de judicialización en el periodo de 3 años y medio, no obstante, en aumento, lo que puede deberse a desconocimiento del medicamento, escasez de centros de tratamiento de depresión resistente a tratamientos habituales, o poca experiencia médica la prescripción de este medicamento relativamente nuevo. En 90% (n=28) de los casos, fue concedido el medicamento negado

por vías administrativas, bajo alegación de no estar incluido en el contrato de los seguros la provisión de medicamentos fuera del ambiente nosocomial, salvo en casos de antineoplásicos. No obstante, hay un entendimiento judicial de que la lista de medicamentos y procedimientos de los seguros de salud, a pesar de extensa, es apenas ejemplarizante.

Por otro lado, la indicación médica prevaleció como argumento para conceder el medicamento, como medio de protección a la vida y la salud, por encima de condiciones contractuales o presupuestales. Llamando la atención, que no en todos los casos se argüía una depresión resistente. En este punto, vale mencionar, que Furukawa (2023), cuestiona el concepto de depresión resistente al tratamiento (TRD), argumentando que es el resultado de los efectos limitados de los tratamientos existentes y que no existe un umbral claro para el diagnóstico. También critica las investigaciones actuales por su excesivo énfasis en los tratamientos farmacológicos y la exclusión de los enfoques psicológicos y combinados, a pesar de la demostración de su eficacia. Subraya la necesidad de investigar tratamientos secuenciales, dada la actual falta de consenso, también analiza la posibilidad de remisiones espontáneas en pacientes con

TRD y advierte del riesgo de "pseudo resistencia" resultante de tratamientos farmacológicos agresivos. Se reconoce la heterogeneidad de la depresión, lo que sugiere que pueden ser necesarios diferentes enfoques terapéuticos para diferentes tipos de TRD (15). Por otro lado, con relación a obligación de conceder el medicamento, por parte de los seguros, la Ley n° 14.454, promulgada el 21 de septiembre de 2022, introdujo modificaciones significativas a la Ley n.° 9.656, de 3 de junio de 1998, que regula los seguros privados de asistencia a la salud en Brasil. Esta ley justifica la cobertura de medicamentos y tratamientos prescritos por médicos, aun cuando estos no estén incluidos en el listado oficial de procedimientos y eventos en salud suplementaria. El artículo 13 de la ley establece que la cobertura debe ser autorizada por la operadora del plan de salud si se cumple al menos una de dos condiciones: la primera, que exista evidencia científica y un plan terapéutico que demuestre la eficacia del tratamiento; y la segunda, que haya recomendaciones favorables de la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud (Conitec) o de un organismo internacional de evaluación de tecnologías en salud. Esta disposición busca asegurar

que los pacientes reciban tratamientos adecuados y basados en evidencia, adaptándose a las innovaciones y necesidades individuales que pueden no estar reflejadas en los listados convencionales (16). En el caso del menor, fue negada la provisión de esketamina, pues los estudios iniciales de eficacia del medicamento solo han incluido adultos.

Un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 que evaluó la eficacia del aerosol nasal de esketamina combinado con antidepresivos orales para prevenir la recaída en pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD). La investigación se realizó de octubre de 2015 a febrero de 2018 en centros ambulatorios de referencia, involucrando a 705 adultos con DRT confirmada. Después de 16 semanas de tratamiento inicial con esketamina y antidepresivos, 297 pacientes que lograron una remisión estable o una respuesta estable ingresaron a la fase de mantenimiento del estudio. Los participantes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: uno continuó con esketamina y tratamiento antidepresivo, mientras que el otro suspendió esketamina y recibió placebo, manteniendo el antidepresivo oral.

El tiempo hasta la recaída fue el principal punto de medición y los resultados

mostraron que continuar el tratamiento con esketamina redujo significativamente el riesgo de recaída en comparación con el grupo que recibió placebo y antidepresivos.

Entre los pacientes que lograron una remisión estable, la tasa de recaída fue del 26,7% en el grupo de esketamina y del 45,3% en el grupo de placebo, mientras que entre los que lograron una respuesta estable, la tasa fue del 25,8% y el 57%, respectivamente. Proporcionó evidencia de que la versión nasal es un enfoque eficaz y seguro para mantener el tratamiento en pacientes con TRD que respondieron al tratamiento inicial, destacando su superioridad sobre el uso de antidepresivos orales solos.

Igualmente, resalta que 97% (n=30) de los casos tienen como parte demandada un seguro de salud y no el Estado, siendo que, las estadísticas indican mayor frecuencia de pedidos contra el Estado o sus municipios. Comparativamente, en 2023, hubo 351.680 nuevos de procesos judiciales relacionados a salud contra el Estado brasileño, comparado con 219.340 donde el polo pasivo fue algún seguro médico, siendo el principal asunto, el pedido de medicamentos, llegando a 76.680 procesos, según las estadísticas de procesos

relacionados con la salud del país entero (17).

En el campo de la psiquiatría, la depresión resistente al tratamiento representa un desafío significativo, especialmente cuando se acompaña de ideación suicida, lo que exige con urgencia el desarrollo de tratamientos eficaces. En este contexto, la esketamina, un fármaco anestésico, ha surgido como una opción prometedora, no obstante al ser un medicamento oneroso, se espera que el Estado o los seguros de salud los proporcionen, inclusive que sea incluido en la lista de medicamentos esenciales, Rename, bajo una indicación y administración segura para los enfermos y médicos, evitando la demora y dispendiosa de pedidos vía judicial. Finalmente, este estudio permite vislumbrar el panorama de pedidos judiciales de esketamina en un tribunal brasileño de grande porte, acompañando esta situación en los años inmediatamente posteriores a su registro nacional.

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen a la Universidad del Estado de Río de Janeiro y al Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro por su apoyo y colaboración.

## **FINANCIACIÓN**

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## **CONTRIBUCIONES**

Declaramos que todos los autores:

1. Han participado en la concepción y diseño del manuscrito, como también en la adquisición y en el análisis e interpretación de los datos del trabajo.
2. Han colaborado en la redacción del texto y en sus revisiones.
3. Han aprobado la versión que finalmente será publicada.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Brasil. (1988). Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 [internet]. [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Constituicao/Constituicao.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm)
2. Brasil (1990). Lei 8080 de 19 de setembro de 1990 [internet]. [citado el 2

de agosto de 2024). Disponible en: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l8080.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm)

3. Brasil (1998). Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998. Establece disposiciones sobre planes y seguros privados de asistencia de salud [internet]. [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9656.htm#:~:text=L9656&text=LEI%20N%C2%BA%209.656%2C%20DE%203%20DE%20JUNHO%20DE%201998.&text=Disp%C3%B5e%20sobre%20os%20planos%20e%20seguros%20privados%20de%20assist%C3%Aancia%20C3%A0%20sa%C3%BAde](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9656.htm#:~:text=L9656&text=LEI%20N%C2%BA%209.656%2C%20DE%203%20DE%20JUNHO%20DE%201998.&text=Disp%C3%B5e%20sobre%20os%20planos%20e%20seguros%20privados%20de%20assist%C3%Aancia%20C3%A0%20sa%C3%BAde).

4. Brasil (2000). Lei n.º 9.961 de 28 de janeiro de 2000. Crea la Agencia Nacional de Salud Suplementar - ANS. [internet]. [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9961.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9961.htm)

5. Conselho Nacional de Justiça (2023). Futuro da judicialização da saúde tem perspectiva de aumento no Brasil. Portal CNJ. [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cnj.jus.br/futuro-da-judicializacao-da-saude-tem-perspectiva-de-aumento-no-brasil/>

6. Anvisa (2024). Institucional [internet]. [citado el 3 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional>

7. McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Koen Demyttenaere, Goldberg, J. F., Gorwood, P., Ho, R., Kasper, S., Kennedy, S. H., Ly-Uson, J. T., Mansur, R. B., R. Hamish McAllister-Williams, Murrough, J. W., Nemeroff, C. B., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Sanacora, G., Schatzberg, A. F., & Shelton, R. C. (2023). Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, 22(3), 394–412. [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/wps.21120>

8. Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A. R., Hough, D., Thase, M. E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagiolini, A., Cubala, W. J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R. C., & Molero, P. (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*, 76(9). [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189>

9. Anvisa. SPRAVATO ® (cloridrato de escetamina): novo registro. [internet]. [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/spravato-r-cloridrato-de-escetamina-novo-registo>

10. Miguel, E.C., Lafer, B. Elkis, H., Flolenza, O.V. (Ed.). (2021). Clínica psiquiátrica. v.3. a terapêutica psiquiátrica. Editora Manole.

11. European Commission (2021). Health. Annex. Summary of product characteristics. [internet]. [citado el 3 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210226150891/anx\\_150891\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210226150891/anx_150891_en.pdf)

12. Ministério da Saúde (2024). Ciência e Tecnologia em Saúde Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename. [internet]. [citado el 3 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/rename>

13. Conselho Nacional de Justiça (2024). Justiça em números 2024. Conselho Nacional de Justiça. [internet]. [citado el 3

de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cnj.jus.br/wp-content/uploads/2024/05/justica-em-numeros-2024.pdf>

14. Yin, R. K (2003). Case Study Research. Third edition. Sage Publications.

15. Furukawa, T.A (2023). Complexities of treatment-resistant depression: cautionary notes and promising avenues. *World Psychiatry*. 2023 Oct;22(3):419-420. [internet]. [citado el 3 de agosto de 2024]. Disponible en: doi: 10.1002/wps.21139. PMID: 37713561; PMCID: PMC10503901.

16. Brasil (2022). Lei n.º 14.454, de 21 setembro de 2022. [internet]. [citado el 3 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2022/lei/114454.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/lei/114454.htm)

17. Conselho Nacional de Justiça (2024). Estatísticas processuais de direito à saúde. CNJ. [internet]. [citado el 3 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://paineisanalytics.cnj.jus.br/single/?appid=a6dfbee4-bcad-4861-98ea-4b5183e29247&sheet=87ff247a-22e0-4a66-ae83-24fa5d92175a&opt=ctxmenu,currsel>