

# ÓSMOSIS

REVISTA MÉDICA ESTUDIANTIL



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS/UGD

wdg.biblio  
Biblioteca Digital

No. 5

La Universidad de Guadalajara,  
a través de



presenta el quinto número de Ósmosis Revista Médica Estudiantil

Mtra. Karla Alejandrina Planter Pérez  
*Rectora General de la Universidad de  
Guadalajara*

Mtro. Eduardo Gómez Sánchez  
*Rector del Centro Universitario de Ciencias de la  
Salud*

Dra. En C. Erika Martínez López  
*Jefa del Departamento de Biología  
Molecular y Genómica*

Dr. Sergio López Ruelas  
*Director del Sistema Universitario de  
Bibliotecas*

Mtra. Brenda Georgina Estupiñán Cuevas  
*Jefa de la Biblioteca Digital y del Repositorio  
Institucional*

#### *Dirección*

MCP Allison Abril Cibrián Suárez

#### *Comité Editorial*

Dra. en C. Erika Martínez López  
Dra. en C. Wendy Yareni Campos Pérez  
MCP María Fernanda Barboza Dávalos  
MCP Allison Abril Cibrián Suárez  
MCP Jennifer Haydeé Yañez Salazar  
PLN Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
MCP Maureen Yolanda Salas Isaac  
MPSS Zabdiel Martínez Álvarez  
PLN Diego Navarro Espinosa

#### *Diseño Editorial*

PLN Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
MCP Maureen Yolanda Salas Isaac  
MPSS Zabdiel Martínez Álvarez  
PLN Diego Navarro Espinosa

Ósmosis Revista Médica Estudiantil, Año 5, No. 5, mayo 2026, es una publicación anual, editada por la Universidad de Guadalajara, a través del Departamento de Biología Molecular y Genómica, del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, tel. (33) 1058 5200, ext. 33644, <http://www.revistaosmosis.udg.mx>, [revista.osmosis@cucs.udg.mx](mailto:revista.osmosis@cucs.udg.mx). Editor responsable: María Fernanda Barboza Dávalos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2022-121313514000-102, ISSN: 2992-8486, otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de éste número: Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, María Fernanda Barboza Dávalos. Fecha de la última modificación: 25 de mayo de 2026.

La portada de esta edición fue elaborada con apoyo de herramientas de inteligencia artificial de Canva®.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Universidad de Guadalajara.



## Ciencia que inspira, conocimiento que transforma.

**E**stimados lectores, la presente edición de Ósmosis Revista Médica Estudiantil surge, una vez más, del entusiasmo, la dedicación y el compromiso compartido por quienes creen en el valor del conocimiento como motor de transformación. Con enorme satisfacción, ponemos en sus manos un nuevo número que representa no solo el resultado de un esfuerzo editorial constante, sino también la consolidación de un espacio construido por y para estudiantes apasionados por las ciencias de la salud. Cada página refleja el interés genuino por fomentar el pensamiento crítico, la investigación y el intercambio de ideas que enriquecen nuestra formación académica y humana.

A lo largo de este camino, hemos comprendido que la medicina y la ciencia avanzan gracias a la colaboración, al diálogo y a la voluntad de quienes deciden compartir sus descubrimientos y experiencias. Por ello, esta edición busca continuar siendo un punto de encuentro donde converjan la curiosidad, la creatividad y el deseo de contribuir activamente al desarrollo de una comunidad estudiantil más participativa, consciente y comprometida con su entorno. En cada manuscrito, proyecto e iniciativa publicada, reconocemos el esfuerzo de estudiantes y profesionales que encuentran en la investigación una herramienta para cuestionar, aprender y generar impacto.

Asimismo, expresamos nuestro más profundo agradecimiento a la Dra. en C. Erika Martínez López, Jefa del Departamento de Biología Molecular y Genómica, por el respaldo brindado y por impulsar espacios que fortalecen la formación científica estudiantil. De igual manera, agradecemos a la Dra. en C. Wendy Yareni Campos Pérez, profesora investigadora adscrita al Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional (INNUGET), así como a la PLN. Melanie Joceline Cervantes Sandoval, adscrita al mismo instituto, cuyo acompañamiento, dedicación y compromiso han sido fundamentales para el crecimiento y permanencia de Ósmosis.

Finalmente, reconocemos a cada autor, colaborador, editor y lector que ha formado parte de este número. Su tiempo, entusiasmo y dedicación hacen posible que este proyecto continúe evolucionando y manteniendo viva la intención con la que fue creado: inspirar, difundir conocimiento y fortalecer la unión académica entre estudiantes interesados en transformar el futuro de las ciencias de la salud. Deseamos que esta nueva edición motive a seguir aprendiendo, investigando y construyendo ideas capaces de trascender nuestras aulas y proyectarse hacia la transformación de las ciencias de la salud.

Atentamente,

Comité Editorial de  
**Ósmosis Revista Médica Estudiantil**

Ósmosis Revista Médica Estudiantil, Año 5, No. 5, mayo 2026, es una publicación anual, editada por la Universidad de Guadalajara, a través del Departamento de Biología Molecular y Genómica, del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, tel. (33) 1058 5200, ext. 33644, <http://www.revistaosmosis.udg.mx>, [revista.osmosis@cues.udg.mx](mailto:revista.osmosis@cues.udg.mx). Editor responsable: María Fernanda Barboza Dávalos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2022-121313514000-102, ISSN: 2992-8486, otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de éste número: Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, María Fernanda Barboza Dávalos. Fecha de la última modificación: 25 de mayo de 2026.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Universidad de Guadalajara.



# Índice

Núm. 5

## Investigaciones originales / investigaciones primarias

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Burnout y calidad de vida profesional en personal sanitario de atención primaria: estudio transversal analítico.....                                  | 5  |
| Asociación entre niveles séricos de homocisteína, vitamina D y vitamina B12 con la presión arterial en adultos mexicanos .....                        | 16 |
| Prevalencia y características hematológicas de la anemia en mujeres durante la fase de latencia en una institución civil: estudio observacional ..... | 22 |
| Polimorfismos genéticos asociados a la respuesta hematológica a Ribavirina.....                                                                       | 32 |

## Revisiones narrativas/ revisiones de la literatura

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Variantes genéticas asociadas con la respuesta analgésica a morfina según el GWAS Catalog .....                                         | 39 |
| Aplicación de modelos estadísticos y de machine learning para estimar riesgo de enfermedad cardiovascular .....                         | 44 |
| Revisión comparativa de las estrategias actuales y emergentes de profilaxis pre-exposición (PrEP) para la prevención del VIH.....       | 53 |
| Consumo de Cannabis y Esquizofrenia: Revisión narrativa de la relación clínico-neurobiológica y sus implicaciones en salud pública..... | 65 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con el deterioro cognitivo: revisión de la literatura.....                                       | 74 |
| Farmacogenómica de la Nitrofurantoína: Variantes genéticas implicadas en la respuesta y la toxicidad.....                               | 82 |
| Genes de resistencia a metales pesados en bacterias multirresistentes.....                                                              | 89 |
| Efectos neuropsiquiátricos asociados a Dolutegravir.....                                                                                | 97 |

## Reportes y series de casos

|                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Reconocimiento del síndrome de Wunderlich en paciente con dolor en flanco: reporte de caso.....                                                                 | 110 |
| Válvula aórtica cuadrilóbula como hallazgo incidental en paciente con insuficiencia cardíaca severa y evolución postquirúrgica complicada: reporte de caso..... | 115 |
| Deficiencia de surfactante por mutación en el gen ABCA3: causa genética de neumopatía intersticial en pacientes pediátricos, a propósito de tres casos.....     | 121 |

Ósmosis Revista Médica Estudiantil, Año 5, No. 5, mayo 2026, es una publicación anual, editada por la Universidad de Guadalajara, a través del Departamento de Biología Molecular y Genómica, del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, tel. (33) 1058 5200, ext. 33644, <http://www.revistaosmosis.udg.mx>, [revista.osmosis@cues.udg.mx](mailto:revista.osmosis@cues.udg.mx). Editor responsable: María Fernanda Barboza Dávalos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2022-121313514000-102, ISSN: 2992-8486, otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de éste número: Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, María Fernanda Barboza Dávalos. Fecha de la última modificación: 25 de mayo de 2026.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Universidad de Guadalajara.





## Burnout y calidad de vida profesional en personal sanitario de atención primaria en época post-COVID-19: Estudio transversal descriptivo con análisis exploratorio

Burnout and professional quality of life among primary care healthcare workers in the post-COVID-19 period: A descriptive cross-sectional study with exploratory analysis

### Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

### \*Correspondencia

Juan Javier Flores-Hernández

### Correo:

jonas\_3269@hotmail.com

**Recibido:** 22 de noviembre, 2025.

**Aceptado:** 15 de enero, 2026.

**Publicado:** 25 de mayo, 2026.

### Cómo citar este artículo:

Flores-Hernández JJ, Orozco-Sandoval R, Valdés-Puente MG, Campos-Pérez A, Sandoval-Enríquez AV. Burnout y calidad de vida profesional en personal sanitario de atención primaria en época post-COVID-19: Estudio transversal descriptivo con análisis exploratorio. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 5-15.

Juan Javier Flores-Hernández<sup>1</sup>, Rosalba Orozco-Sandoval<sup>1</sup>, Mayra Guadalupe Valdés-Puente<sup>1</sup>, Arturo Campos-Pérez<sup>1</sup>, Alan Valente Sandoval-Enríquez<sup>1</sup>.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.<sup>1</sup>

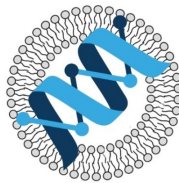
### Resumen

El síndrome de burnout se ha incrementado entre el personal de salud tras la pandemia por COVID-19 debido al aumento de las demandas laborales y el estrés asistencial. Este estudio tuvo como objetivo describir los niveles de burnout y la calidad de vida profesional en trabajadores de una unidad médica de primer nivel del IMSS durante la etapa post-COVID-19. Se realizó un estudio transversal descriptivo con análisis exploratorio en 206 trabajadores de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, utilizando los instrumentos Maslach Burnout Inventory–Human Services Survey y el Cuestionario de Calidad de Vida Profesional (CVP-35) mediante cuestionarios digitales autoaplicables. Se efectuaron análisis descriptivos y pruebas de chi cuadrada. Los resultados mostraron alto agotamiento emocional en 16.5 % de los participantes, elevada despersonalización en 13.6 % y baja realización personal en 61.7 %. La calidad de vida profesional fue predominantemente regular. Aunque no se encontraron asociaciones significativas entre burnout y calidad de vida profesional, se observaron diferencias según categoría laboral y turno de trabajo.

**Palabras clave:** Agotamiento profesional; Personal de salud; Atención primaria de salud; Calidad de vida; Estrés laboral; Satisfacción laboral; Factores psicosociales; Estudios transversales.

### Introducción

La pandemia por COVID-19 representó un evento sin precedentes para los sistemas de salud a nivel mundial. En México, los primeros casos se confirmaron a inicios de 2020, lo que dio lugar a la declaratoria de emergencia sanitaria y a una reorganización sustancial de los servicios de salud, particularmente en el primer nivel de atención. Durante este periodo, el personal sanitario enfrentó un incremento sostenido de la carga asistencial, cambios organizacionales continuos y condiciones laborales altamente demandantes. Aunque en mayo de 2023 el Gobierno Federal declaró el fin de la emergencia sanitaria por COVID-19, diversos estudios han señalado que las repercusiones organizacionales y psicosociales en el personal de salud persisten más allá de la fase aguda de la pandemia. En este contexto, el término post-COVID-19 se utiliza para describir el periodo posterior a la emergencia sanitaria formal, caracterizado por la continuidad de demandas laborales elevadas y por la necesidad de evaluar el impacto residual en el bienestar laboral del personal sanitario.



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS/UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

Burnout syndrome has increased among healthcare workers following the COVID-19 pandemic due to higher clinical demands and more stressful work environments. This study aimed to describe burnout levels and professional quality of life among healthcare personnel in a primary care medical unit during the post-pandemic period. A cross-sectional study was conducted among 206 workers from Family Medicine Unit No. 3 of the Mexican Social Security Institute (IMSS). Participants completed the Maslach Burnout Inventory–Human Services Survey and the Professional Quality of Life Questionnaire (CVP-35) through self-administered digital surveys. Descriptive statistics and chi-square analyses were performed. Results showed high emotional exhaustion in 16.5% of participants, elevated depersonalization in 13.6%, and low personal accomplishment in 61.7%. Most workers reported a predominantly regular level of professional quality of life. Although no significant association was found between overall burnout and professional quality of life, differences were observed according to job category and work shift. These findings highlight the need for institutional psychosocial support strategies.

**Palabras clave:** Burnout, Professional; Health Personnel; Primary Health Care; Quality of Life; Occupational Stress; Job Satisfaction; Psychosocial Factors; Cross-Sectional Studies.

El síndrome de burnout fue descrito originalmente por Maslach como una respuesta al estrés laboral crónico, especialmente frecuente en profesiones que implican una relación directa y continua con otras personas, como ocurre en el ámbito de la salud. Desde esta perspectiva, el burnout no se limita al cansancio físico, sino que representa un proceso progresivo de desgaste emocional y psicológico relacionado con el trabajo. Maslach conceptualiza este síndrome a través de tres dimensiones: el agotamiento emocional, que se expresa como una sensación persistente de cansancio y falta de energía para enfrentar las demandas laborales; la despersonalización, caracterizada por actitudes de distanciamiento, frialdad o trato impersonal hacia los usuarios del servicio; y la disminución de la realización personal, que se manifiesta como una percepción negativa del desempeño profesional y de la propia eficacia en el trabajo. Esta definición constituye el marco teórico más utilizado para el estudio del burnout en personal de salud y sustenta el uso de instrumentos psicométricos como el MBI-HSS [2].

El síndrome de burnout, también conocido como síndrome de desgaste profesional, constituye un problema de salud ocupacional reconocido por la

Organización Mundial de la Salud dentro de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) como un fenómeno asociado al trabajo [1]. Este síndrome afecta con particular frecuencia al personal de salud debido a las elevadas demandas laborales y la exposición constante a situaciones de sufrimiento humano [2,3].

Diversos estudios internacionales y nacionales han documentado que el burnout impacta en la calidad de la atención, la satisfacción del paciente y el bienestar del trabajador [4–6]. En el contexto del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el personal médico y de enfermería enfrenta una carga laboral creciente derivada del incremento en la demanda de servicios y la limitación de recursos humanos y materiales [12].

Tras la pandemia por COVID-19, las condiciones laborales del personal sanitario se modificaron sustancialmente [8]. La necesidad de reorganizar los servicios, las jornadas extensas, el riesgo de contagio y las pérdidas humanas generaron un entorno laboral adverso que persiste en la etapa pospandemia [9,10]. Estudios recientes en América Latina también han reportado un aumento sostenido del agotamiento emocional y del estrés laboral en profesionales de la salud, incluso después

de la fase aguda de la pandemia [18,24].

La calidad de vida profesional se define como la percepción subjetiva que tiene el trabajador sobre su bienestar en el entorno laboral, abarcando aspectos como el apoyo directivo, la motivación intrínseca y la carga de trabajo [11,23]. Investigaciones previas han mostrado que un bajo nivel de calidad de vida profesional se relaciona con mayores niveles de burnout y menor compromiso institucional [13–15,25].

En este estudio se incluyó a trabajadores de salud de una unidad de primer nivel, utilizando instrumentos validados para evaluar tanto el síndrome de burnout como la calidad de vida profesional, lo que permite describir su estado actual y comparar diferencias entre grupos laborales y turnos, atendiendo a las características propias del contexto operativo.

Es por ello, que surge la necesidad de comprender hasta qué punto el burnout afecta al personal de salud en la etapa pospandemia y cómo se relaciona con su calidad de vida profesional, particularmente en unidades de primer nivel donde la carga asistencial es elevada. Por ello, el presente artículo tiene como propósito describir la magnitud del burnout, evaluar la calidad de vida profesional del personal y explorar la posible relación entre ambas variables, con el fin de aportar evidencia que oriente estrategias prevención y bienestar laboral.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo con análisis exploratorio en personal de salud adscrito a la Unidad de Medicina Familiar No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicada en Guadalajara, Jalisco, México, durante la etapa post-COVID-19. El estudio se llevó a cabo de febrero a noviembre de 2024, periodo en el que se realizó el reclutamiento de los participantes, la aplicación de los cuestionarios y la recolección de la información.

El universo de estudio estuvo conformado por 260 trabajadores adscritos a la unidad médica. Se incluyó a personal médico, de enfermería, odontología, trabajo social, asistentes médicas y personal de confianza en puestos de jefatura o directivos, pertenecientes a los turnos matutino, vespertino, nocturno y jornada acumulada, con contrato vigente y al menos seis meses de

antigüedad laboral. Se excluyó a trabajadores en periodo de incapacidad médica, en licencia o que no aceptaron participar. No se realizó emparejamiento ni selección de controles debido al diseño observacional del estudio.

La muestra final quedó integrada por 206 participantes, seleccionados mediante muestreo no probabilístico por conveniencia. El tamaño final correspondió al total de trabajadores que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar durante el periodo de recolección, por lo que no se realizó un cálculo previo de tamaño de muestra, dado el enfoque descriptivo del estudio y la inclusión de la totalidad del personal disponible que cumplía con los criterios establecidos. La muestra final representó el 79.2 % del universo elegible, proporción considerada adecuada para estudios de prevalencia y para realizar análisis exploratorios de diferencias entre grupos.

Para la evaluación del síndrome de burnout se aplicó el Maslach Burnout Inventory–Human Services Survey (MBI-HSS, versión para personal médico), instrumento validado en español y ampliamente utilizado en población sanitaria. El cuestionario consta de 22 ítems distribuidos en tres dimensiones: agotamiento emocional, despersonalización y realización personal, con respuestas en escala tipo Likert de 0 a 6 puntos. Las puntuaciones de cada dimensión se interpretaron conforme a los puntos de corte establecidos en la literatura, donde valores más altos en agotamiento emocional y despersonalización indican mayor afectación, y valores bajos en realización personal reflejan mayor deterioro.

El MBI-HSS es un instrumento psicométrico de evaluación que permite medir niveles y dimensiones del síndrome de burnout en población sanitaria, sin fines diagnósticos.

La calidad de vida profesional se evaluó mediante el Cuestionario de Calidad de Vida Profesional (CVP-35), validado en español y compuesto por 35 ítems distribuidos en tres dimensiones: apoyo directivo, carga de trabajo y motivación intrínseca, con respuestas en escala de 1 a 10. Se obtuvo un puntaje global y las puntuaciones promedio de cada dimensión, clasificando la calidad de vida profesional en niveles buena, regular o mala, de acuerdo con los criterios metodológicos

establecidos por los autores del instrumento. El CVP-35 es un instrumento psicométrico que evalúa la percepción subjetiva de la calidad de vida profesional y no constituye una herramienta diagnóstica.

Ambos instrumentos fueron autoadministrados a través de un dispositivo electrónico mediante un formulario digital elaborado en Google Forms, lo que permitió garantizar la confidencialidad y el anonimato de las respuestas. Los cuestionarios se respondieron durante el horario laboral, con un tiempo estimado de 15 a 20 minutos; adicionalmente, se ofreció la opción de completarlos desde casa o en tiempo libre mediante un código Quick Response (QR), con el fin de minimizar interrupciones en la jornada laboral y reducir posibles sesgos de no respuesta.

Además de las variables obtenidas mediante el MBI-HSS y el CVP-35, se incluyeron variables sociodemográficas y laborales con evidencia previa de relación con el burnout y la calidad de vida profesional. Entre ellas se consideraron edad, sexo, estado civil, antigüedad laboral, categoría profesional y turno de trabajo. Estas variables se incorporaron con fines descriptivos y exploratorios, dada su relevancia documentada en estudios previos sobre riesgo psicosocial en personal sanitario, y permitieron evaluar diferencias entre grupos para una interpretación contextual de los resultados.

Las variables cuantitativas se analizaron mediante medias y desviaciones estándar, mientras que las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. Para explorar diferencias en la distribución del síndrome de burnout y de la calidad de vida profesional entre categorías sociodemográficas y laborales se utilizó la prueba de chi cuadrada, considerando un nivel de significancia estadística de  $p < 0.05$ . El valor de  $p$  se interpretó únicamente como la probabilidad de observar las diferencias encontradas bajo la hipótesis nula de ausencia de diferencias entre grupos, sin que ello implique establecer relaciones causales ni medir la magnitud o fuerza de asociación entre las variables. Todos los análisis se realizaron con IBM SPSS Statistics versión 26.0. Las figuras fueron elaboradas mediante Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EE. UU.).

Dentro de las medidas para disminuir posibles sesgos se consideraron el uso de cuestionarios anónimos para reducir la deseabilidad social, criterios homogéneos de inclusión y la aplicación estandarizada de los instrumentos.

El estudio se realizó conforme a las disposiciones éticas nacionales e internacionales para investigación en seres humanos, siguiendo los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (última reforma, 2014) y los principios de la Declaración de Helsinki. De acuerdo con el artículo 17 del citado reglamento, la investigación se clasificó como de riesgo mínimo (clase I). El protocolo contó con la aprobación del Comité Local de Investigación y Ética en Salud 1303 del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro R-2024-1303-015. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado después de recibir una explicación clara sobre los objetivos y alcances del estudio.

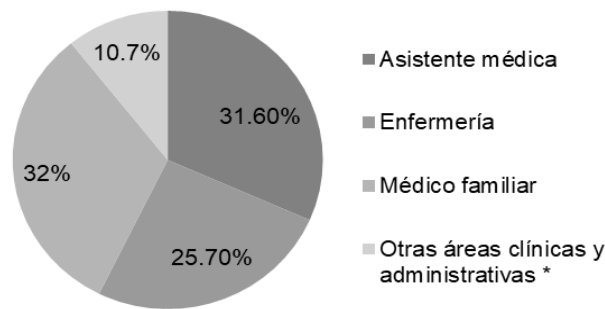
## Resultados

Se analizaron los datos de 206 trabajadores de la salud pertenecientes a diversas categorías ocupacionales de la Unidad de Medicina Familiar No. 3. La cobertura final representó el 79.2 % de la población objetivo ( $n = 260$ ). Del total, 53 trabajadores no participaron: 52 declinaron responder el cuestionario y uno retiró su consentimiento informado después de iniciarlo, por lo que fue excluido. No se registraron pérdidas de seguimiento debido al diseño transversal del estudio.

La mayoría de los participantes fueron mujeres (79.1 %,  $n = 163$ ), mientras que el 20.9 % ( $n = 43$ ) fueron hombres. Esta distribución corresponde a la composición del personal clínico operativo de la unidad médica. La edad promedio fue de  $40.7 \pm 7.5$  años y, para fines descriptivos, se recodificó en dos grupos: menores de 40 años (44.2 %,  $n = 91$ ) y 40 años o más (55.8 %,  $n = 115$ ).

En cuanto a la categoría profesional (Figura 1), el 32.0 % ( $n = 66$ ) correspondió a médicos familiares, el 31.6 % ( $n = 65$ ) a asistentes médicas, el 25.7 % ( $n = 53$ ) a personal de enfermería y el 10.7 % ( $n = 22$ ) a otras áreas clínicas o administrativas.

Figura 1. Distribución por categoría profesional del participante.



\* Médicos no familiares, odontología, trabajo social, nutrición y personal de confianza.

Fuente: Elaboración propia.

Respecto al turno laboral, el 50.0 % (n = 103) trabajaba en turno matutino, el 41.3 % (n = 85) en turno vespertino, el 3.4 % (n = 7) en turno nocturno y el 5.3 % (n = 11) en jornada acumulada. Para fines analíticos, esta variable se recodificó en turno diurno (91.3 %, n = 188) y turno no convencional (8.7 %, n = 18). La antigüedad laboral presentó una media de 11.65 ± 6.31 años y se clasificó en menos de 20 años (86.9 %, n = 179) y 20 años o más (13.1 %, n = 27). Estas variables fueron utilizadas como exposiciones o posibles factores de confusión para explorar su asociación con el burnout y la calidad de vida profesional.

Resultados del MBI-HSS (Síndrome de Burnout)

En el análisis de las tres dimensiones del síndrome de burnout, la media de agotamiento emocional fue de 16.4 ± 10.7, correspondiente a un nivel bajo en términos generales. Al clasificar por niveles, el 55.3 % (n = 114) de los participantes se ubicó en nivel bajo, el 28.2 % (n = 58) en nivel medio y el 16.5 % (n = 34) en nivel alto de agotamiento emocional.

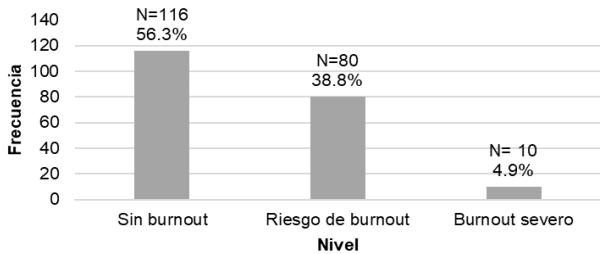
La dimensión de despersonalización presentó una media de 4.4 ± 4.4. El 65.5 % (n = 135) de los trabajadores se clasificó en nivel bajo, el 20.9 % (n = 43) en nivel medio y el 13.6 % (n = 28) en nivel alto de despersonalización.

En la dimensión de realización personal, la media fue de 31.5 ± 8.7. De los participantes evaluados, el 61.7 % (n = 127) se ubicó en nivel bajo, el 17.9 % (n = 37) en nivel medio y el 20.4 % (n = 42) en nivel alto. En esta subescala, puntuaciones bajas corresponden a mayor nivel de afectación.

Al integrar la clasificación global del síndrome de burnout (Figura 2), el 56.3 % (n = 116) de los participantes se clasificó como sin burnout, el 38.8

% (n = 80) se ubicó en riesgo de burnout y el 4.9 % (n = 10) se clasificó en el nivel más alto de afectación según el instrumento.

Figura 2. Distribución de la clasificación global del síndrome de burnout según el MBI-HSS (MP).



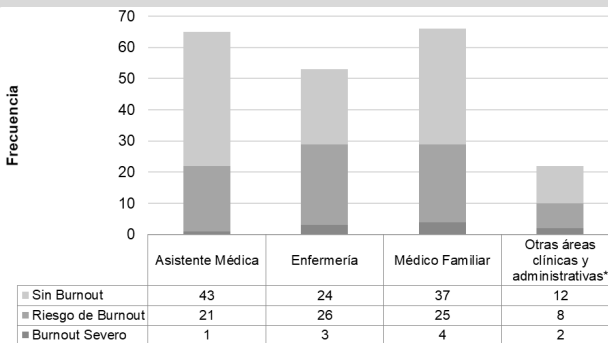
Fuente: Elaboración propia.

Asociación entre el síndrome de burnout y variables laborales

Para explorar diferencias entre el nivel global de burnout y la categoría profesional, se aplicó la prueba de chi cuadrada. El análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables ( $\chi^2 = 7.02$ ; gl = 6; p = 0.319).

La distribución del síndrome de burnout según la categoría profesional se presenta en la Figura 3. La mayoría de los participantes se ubicó en la categoría de sin burnout, siendo más frecuente en asistentes médicas (66.2 %, 43 de 65), médicos familiares (56.1 %, 37 de 66) y personal de enfermería (45.3 %, 24 de 53). El nivel correspondiente a riesgo de burnout se observó en el 39.4 % de los médicos familiares (26 de 66), el 49.1 % del personal de enfermería (26 de 53) y el 32.3 % de las asistentes médicas (21 de 65). Los casos clasificados en el nivel más alto de burnout fueron menos frecuentes en todas las categorías.

Figura 3. Distribución de los niveles de burnout por categoría profesional del participante.



\* Médicos no familiares, odontología, trabajo social, nutrición y personal de confianza.

Fuente: Elaboración propia.

Resultados del CVP-35 (Calidad de vida profesional)

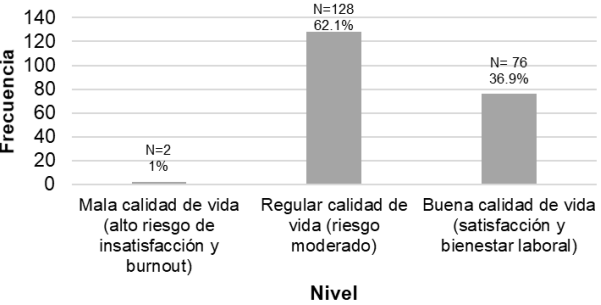
En el análisis de las dimensiones del CVP-35, la dimensión de apoyo directivo presentó una media de  $65.5 \pm 13.3$  puntos. Al clasificar los niveles, el 4.9 % reportó un nivel muy bajo, el 26.7 % un nivel bajo, el 56.3 % un nivel moderado y el 12.1 % un nivel alto de apoyo directivo percibido.

La dimensión de carga de trabajo tuvo una media de  $79.6 \pm 13.4$  puntos. El 3.4 % se clasificó en nivel muy bajo, el 32.0 % en nivel bajo, el 63.6 % en nivel moderado y el 1.0 % en nivel alto.

En cuanto a la motivación intrínseca, se obtuvo una media de  $83.7 \pm 12.7$  puntos. El 1.0 % de los participantes se ubicó en nivel muy bajo, el 17.5 % en nivel bajo, el 65.5 % en nivel moderado y el 16.0 % en nivel alto.

La evaluación global de la calidad de vida profesional mostró una media total de  $228.9 \pm 35.6$  puntos. De acuerdo con la clasificación global del CVP-35 (Figura 4), 36.9 % ( $n = 76$ ) de los participantes se ubicó en la categoría de buena calidad de vida profesional, el 62.1 % ( $n = 128$ ) en calidad de vida regular y el 1.0 % ( $n = 2$ ) en calidad de vida mala.

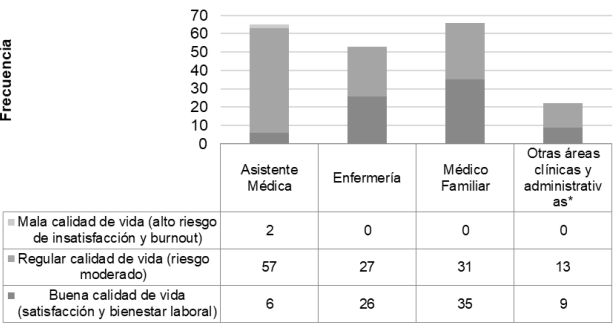
Figura 4. Distribución de la clasificación global CVP-35 del participante



Fuente: Elaboración propia.

La distribución de la calidad de vida profesional según la categoría laboral se presenta en la Figura 5. La prueba de chi cuadrada mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables ( $\chi^2 = 35.08$ ; gl = 6;  $p < 0.001$ ).

Figura 5. Distribución del nivel de calidad de vida profesional por categoría profesional del participante.



Fuente: Elaboración propia.

Relación entre Burnout y Calidad de Vida Profesional

Para explorar la relación entre los niveles del síndrome de burnout y la calidad de vida profesional, se construyó una tabla de contingencia y se aplicó la prueba de chi cuadrada. En el grupo con nivel más alto de burnout ( $n = 10$ ), el 40.0 % se clasificó con buena calidad de vida profesional y el 60.0 % con calidad de vida regular. En el grupo con riesgo de burnout ( $n = 80$ ), el 38.8 % presentó buena calidad de vida profesional y el 61.2 % calidad de vida regular. En los participantes clasificados como sin burnout ( $n = 116$ ), el 35.3 % se ubicó en buena calidad de vida profesional, el 62.9 % en calidad de vida regular y el 1.7 % en calidad de vida mala (Figura 6).

Al aplicar la prueba de chi cuadrada de independencia, se obtuvo un valor de  $\chi^2 = 1.76$ , con un valor de  $p = 0.780$ , sin alcanzarse significancia estadística.

Discusión

Los resultados del presente estudio aportan una descripción detallada de los niveles de burnout y de la calidad de vida profesional en personal de salud de una unidad médica de primer nivel durante la etapa post-COVID-19. En conjunto, los hallazgos confirman la persistencia del desgaste laboral como un fenómeno relevante en el ámbito institucional, aun después de la fase crítica de la pandemia, lo que coincide con reportes previos que señalan la continuidad de la carga asistencial, administrativa y organizacional en los servicios de atención primaria [9,10].

En el contexto nacional, la proporción de trabajadores con niveles elevados de agotamiento

emocional observada en este estudio es consistente con investigaciones realizadas en personal del IMSS y de otras instituciones públicas de salud en México, donde se han reportado prevalencias similares tanto en unidades de primer nivel como en hospitales generales [12,16,17]. Diversos estudios institucionales han señalado que, tras la pandemia, persisten factores estructurales como la sobrecarga asistencial, la presión organizacional, la rotación de personal y la percepción de recursos humanos insuficientes, los cuales continúan influyendo en el desgaste laboral del personal sanitario, particularmente en médicos familiares y personal de enfermería [12,17].

Estos hallazgos también son congruentes con la evidencia generada en países de Latinoamérica, donde se ha documentado una alta prevalencia de burnout en profesionales de la salud del primer nivel de atención. Estudios realizados en países como Chile, Colombia y Brasil han descrito niveles elevados de agotamiento emocional y despersonalización en contextos caracterizados por sistemas de salud fragmentados, alta demanda asistencial y limitaciones estructurales, resaltando la similitud de los determinantes organizacionales del desgaste laboral en la región [14,18].

En el ámbito europeo, investigaciones desarrolladas en países como España, Italia y Francia han reportado cifras comparables de burnout en personal de atención primaria, incluso en etapas posteriores a la emergencia sanitaria por COVID-19. En estos estudios se ha señalado que, aunque la presión asistencial directa disminuyó tras la pandemia, se mantuvieron elevados niveles de carga laboral, demandas administrativas y exigencias organizacionales, lo que contribuye a la persistencia del desgaste profesional [9,15]. La concordancia entre estos hallazgos internacionales y los resultados del presente estudio refuerza la idea de que el burnout en el primer nivel de atención responde a factores estructurales comunes a distintos sistemas de salud.

En relación con la calidad de vida profesional, la predominancia de niveles clasificados como regulares concuerda con lo descrito tanto en estudios nacionales como internacionales que utilizan el CVP-35 en personal sanitario. Investigaciones realizadas en el IMSS y en otros contextos latinoamericanos han documentado que

una percepción intermedia de la calidad de vida profesional es frecuente en entornos de alta demanda, donde coexisten factores protectores como el compromiso profesional, el sentido de propósito laboral o la motivación intrínseca, junto con factores de riesgo organizacionales, particularmente la carga de trabajo y la percepción de apoyo directivo insuficiente [13,14, 23].

Estudios europeos han descrito patrones similares, señalando que la calidad de vida profesional en el personal de salud no depende exclusivamente del bienestar individual, sino de un equilibrio dinámico entre condiciones organizacionales, liderazgo institucional y recursos disponibles [11]. En este sentido, los resultados del presente estudio se alinean con la evidencia que sugiere que la calidad de vida profesional regular no implica ausencia de malestar, sino la coexistencia de elementos positivos y negativos en la experiencia laboral cotidiana.

Aunque en este estudio no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre el nivel global de burnout y la calidad de vida profesional, los patrones descriptivos observados son congruentes con lo reportado en la literatura, donde con frecuencia se describe una relación inversa entre ambas variables. Revisiones sistemáticas y metaanálisis han señalado que la magnitud y dirección de esta relación pueden variar considerablemente según el diseño del estudio, el tamaño muestral, el contexto institucional y los instrumentos utilizados, lo que podría explicar la heterogeneidad de resultados observada entre diferentes investigaciones [9,11].

El carácter descriptivo y exploratorio del análisis, la multiplicidad de comparaciones realizadas y el tamaño reducido de algunos subgrupos, particularmente en los niveles más altos de burnout, pueden haber limitado la potencia estadística para detectar asociaciones significativas en esta muestra. Asimismo, la heterogeneidad entre categorías profesionales y turnos laborales podría contribuir a la ausencia de significancia estadística en los análisis globales. Estos elementos no invalidan los hallazgos, pero subrayan la necesidad de estudios posteriores con diseños analíticos más robustos o muestras de mayor tamaño que permitan profundizar en estas relaciones.

Debe enfatizarse que el Maslach Burnout Inventory–Human Services Survey (MBI-HSS) es un

instrumento psicométrico diseñado para evaluar niveles y dimensiones del síndrome de burnout, sin fines diagnósticos<sup>2</sup>. Por su parte, el Cuestionario de Calidad de Vida Profesional (CVP-35) evalúa la percepción subjetiva del bienestar laboral y de las condiciones organizacionales que influyen en la experiencia profesional del personal de salud [23]. En este sentido, los resultados obtenidos mediante ambos instrumentos deben interpretarse como indicadores complementarios del estado percibido del bienestar laboral y del desgaste profesional, y no como diagnósticos clínicos individuales, lo cual es congruente con un enfoque preventivo y de vigilancia psicosocial en el ámbito de la salud ocupacional.

En cuanto a la generalización de los hallazgos, el diseño transversal y el muestreo no probabilístico por conveniencia limitan la validez externa del estudio. Por ello, los resultados son principalmente extrapolables a unidades médicas de primer nivel con características operativas y organizacionales similares, incluyendo cargas asistenciales comparables y una composición del personal semejante. Fuera de estos contextos, la extrapolación debe realizarse con reservas.

A pesar de estas limitaciones, el estudio aporta información relevante para la planeación de estrategias institucionales orientadas a la promoción de la salud mental y el bienestar laboral del personal sanitario. La identificación de niveles elevados de desgaste emocional y de una calidad de vida profesional predominantemente regular refuerza la importancia de fortalecer acciones preventivas, como el apoyo directivo, la optimización de las cargas de trabajo, el fortalecimiento del liderazgo organizacional y la evaluación periódica del bienestar laboral mediante herramientas estandarizadas [22].

En conjunto, los hallazgos respaldan la necesidad de implementar estrategias institucionales sostenibles que prioricen la prevención del burnout, el fortalecimiento del apoyo psicosocial y la mejora de los procesos organizacionales, con el objetivo de favorecer el bienestar del personal y, de manera indirecta, contribuir a una mejor calidad de atención en los servicios de salud del primer nivel.

## Conclusión

Los resultados del presente estudio muestran que

una proporción relevante del personal de salud de una unidad médica de primer nivel presenta niveles elevados de agotamiento emocional y una calidad de vida profesional predominantemente clasificada como regular durante la etapa post-COVID-19. Estos hallazgos cumplen con el objetivo de describir el comportamiento del burnout y de la calidad de vida profesional en este contexto asistencial, evidenciando que el desgaste laboral continúa siendo un fenómeno vigente y de importancia institucional aun después de la fase más crítica de la pandemia.

Si bien no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre el nivel global de burnout y la calidad de vida profesional, los patrones descriptivos observados son congruentes con lo reportado en la literatura nacional e internacional, donde se reconoce la complejidad y naturaleza multifactorial de estos fenómenos. La ausencia de significancia estadística puede explicarse por la heterogeneidad del personal participante, las diferencias en categorías profesionales, cargas operativas y turnos laborales, así como por el carácter descriptivo y exploratorio del análisis, elementos que deben considerarse al interpretar los resultados.

Desde una perspectiva de salud ocupacional, los hallazgos aportan información relevante para comprender el impacto persistente de los factores estresores organizacionales en el personal de atención primaria, incluso en escenarios posteriores a la pandemia. En este sentido, el uso de instrumentos estandarizados como el Maslach Burnout Inventory–Human Services Survey (MBI-HSS) y el Cuestionario de Calidad de Vida Profesional (CVP-35) permite identificar niveles y dimensiones del desgaste profesional y del bienestar laboral percibido, sin fines diagnósticos, lo que resulta útil para la vigilancia psicosocial y la orientación de acciones preventivas a nivel institucional.

Los resultados subrayan la necesidad de fortalecer estrategias organizacionales orientadas a la prevención del burnout, el apoyo psicosocial y la mejora de las condiciones laborales, con énfasis en el liderazgo directivo, la optimización de las cargas de trabajo y la promoción de entornos laborales saludables. La identificación temprana de trabajadores con niveles moderados o elevados de

desgaste emocional, así como el seguimiento periódico de la calidad de vida profesional, pueden contribuir a diseñar intervenciones oportunas que favorezcan el bienestar del personal, el desempeño laboral y, de manera indirecta, la calidad y seguridad de la atención brindada a los pacientes.

Como parte de las consideraciones éticas y del compromiso institucional del estudio, a los participantes que así lo solicitaron se les ofreció la posibilidad de recibir retroalimentación individual de sus resultados de manera electrónica. En aquellos casos en los que se identificaron niveles moderados o elevados de desgaste emocional de acuerdo con el MBI-HSS, se proporcionó orientación e información sobre los Servicios de Prevención y Promoción de la Salud para los Trabajadores del IMSS (SPPSTIMSS), instancia con capacidad institucional para realizar la valoración inicial en salud ocupacional y, en su caso, orientar el seguimiento correspondiente conforme a los procedimientos vigentes. Esta acción tuvo un carácter informativo y preventivo, sin fines diagnósticos, y buscó facilitar el acceso oportuno a los servicios institucionales de apoyo al bienestar laboral.

Finalmente, los hallazgos ofrecen elementos útiles para la planeación de programas de salud ocupacional y para la toma de decisiones basadas en evidencia dentro del contexto institucional. Se recomienda el desarrollo de investigaciones futuras con diseños longitudinales y multicéntricos que permitan analizar la evolución del burnout y de la calidad de vida profesional a lo largo del tiempo, así como evaluar el impacto de las estrategias organizacionales implementadas. Asimismo, estudios comparativos entre distintos niveles de atención y análisis específicos por categoría profesional podrían contribuir a una comprensión más precisa de los factores asociados al desgaste laboral y al bienestar del personal de salud.

### Agradecimientos

Se agradece al personal sanitario de la Unidad de Medicina Familiar No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social por su participación y disposición durante la realización del estudio, particularmente por el tiempo destinado a responder los cuestionarios y por su colaboración durante el

proceso de recolección de datos. Asimismo, se reconoce el apoyo brindado por la Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud de la unidad médica, cuyo acompañamiento fue fundamental en la gestión logística, la difusión del estudio entre el personal y el seguimiento administrativo del proyecto.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses real o potencial relacionado con la conducción, análisis o interpretación de los datos del presente estudio.

### Financiamiento

Este estudio no recibió financiamiento externo. Todos los gastos asociados al desarrollo del proyecto, aplicación de cuestionarios y análisis de la información fueron cubiertos por el autor y el equipo investigador.

### Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-11: Burn-out (QD85). Ginebra: OMS; 2019 [Internet]. [consultado 2025 Feb 21]. Disponible en: <https://icd.who.int>
2. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach Burnout Inventory Manual. 4th ed. Palo Alto (CA): Consulting Psychologists Press; 2018.
3. Gil-Monte PR. El síndrome de quemarse por el trabajo (burnout): una enfermedad laboral en la sociedad del bienestar. Rev Psicol Salud Trab Organ [Internet]. 2020 [consultado 2025 Feb 21];36(2):65–75. Disponible en: <https://doi.org/10.5093/tr2020a6>
4. Moreno-Jiménez B, Garrosa E, Rodríguez-Carvajal R. El burnout como proceso: implicaciones de la teoría de conservación de recursos. Psicothema [Internet]. 2019 [consultado 2025 Feb 21];31(3):299–306. Disponible en: <https://doi.org/10.7334/psicothema2018.353>
5. Freudenberger HJ. Staff burn-out. J Soc Issues. 1974;30(1):159–65.
6. Maslach C, Leiter MP. Understanding the

- burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry* [Internet]. 2016 [consultado 2025 Feb 21];15 (2):103–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/wps.20311>
7. García-Campayo J, Puebla-Guedea M, Herrera-Mercadal P, Daudén E. El síndrome de burnout en los profesionales sanitarios: revisión y propuestas de prevención. *Actas Esp Psiquiatr* [Internet]. 2021 [consultado 2025 Feb 21];49(6):345–53. Disponible en: <https://actaspsiquiatria.es/repositorio/20/113/ESP/20-113-ESP-345-353-142783.pdf>
  8. Organización Panamericana de la Salud. Salud mental de los trabajadores de la salud en el contexto de la COVID-19. Washington (DC): OPS; 2022 [Internet]. [consultado 2025 Feb 21]. Disponible en: <https://iris.paho.org>
  9. Martínez-López JÁ, Lázaro-Pérez C, Gómez-Galán J. Burnout among health professionals in COVID-19 times: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [consultado 2025 Feb 21];18 (13):6751. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph18136751>
  10. Shanafelt TD, Ripp J, Trockel M. Understanding and addressing sources of anxiety among health care professionals during the COVID-19 pandemic. *JAMA* [Internet]. 2020 [consultado 2025 Feb 21];323 (21):2133–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5893>
  11. Ríos-Rísquez MI, García-Izquierdo M, Sabuco-Tellado RM, Carrillo-García C. Relationship between quality of professional life and burnout in nurses: an integrative review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [consultado 2025 Feb 21];18(21):11469. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph182111469>
  12. Vargas-Cruz S, García-Alarcón R, Hernández-Barrera L, et al. Factores asociados al síndrome de burnout en médicos familiares del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2022 [consultado 2025 Feb 21];60 (2):133–42. Disponible en: <https://revistamedica.imss.gob.mx>
  13. González-Cabrera J, Fernández-Prada M, Fernández-Fernández Y, et al. Desgaste profesional y satisfacción laboral en profesionales sanitarios: diferencias según tipo de contrato. *Med Segur Trab* [Internet]. 2021 [consultado 2025 Feb 21];67(263):113–26. Disponible en: <https://doi.org/10.4321/s0465-546x2021000100012>
  14. Carlotto MS, Câmara SG, de Souza Borges L. Quality of professional life and burnout among healthcare workers in Latin America: a multicenter study. *Rev Bras Med Trab* [Internet]. 2023 [consultado 2025 Feb 21];21 (2):179–88. Disponible en: <https://doi.org/10.47626/1679-4435-2023-985>
  15. García-Iglesias JJ, Gómez-Salgado J, Martín-Pereira J, et al. Impact of SARS-CoV-2 on the mental health of healthcare professionals: A systematic review. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2021 [consultado 2025 Feb 21];95:e202101032. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es>
  16. Santana-López BN, Juárez-García A, Rodríguez-Cruz E. Estrés laboral y burnout en personal de enfermería de atención primaria en México. *Enferm Univ* [Internet]. 2023 [consultado 2025 Feb 21];20(2):112–21. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/feszaragoza.23958723e.2023.2.1328>
  17. Ramírez-Mendoza H, Zúñiga-Maldonado A, De la Cruz-Ramírez M. Burnout y carga laboral en médicos del primer nivel de atención IMSS durante la pandemia COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2023 [consultado 2025 Feb 21];61(4):255–63. Disponible en: <https://revistamedica.imss.gob.mx>
  18. Fernández-Díaz MJ, Rodríguez-Gómez D, Ramos-Sánchez F. Efectos de la pandemia sobre la calidad de vida profesional del personal sanitario en América Latina. *Gac Sanit* [Internet]. 2024 [consultado 2025 Feb 21];38(1):21–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.06.005>

19. Hernández-Cruz G, Pérez-García L, Alvarado-Martínez A. Factores psicosociales y burnout en médicos residentes en México post-COVID-19. *Salud Ment [Internet]*. 2023 [consultado 2025 Feb 21];46(3):137–44. Disponible en: <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2023.018>
20. Díaz-Brito D, Cárdenas-Suárez VE, López-Osorio S. Calidad de vida laboral y agotamiento emocional en trabajadores de la salud durante la pandemia. *Rev Colomb Salud Ocup [Internet]*. 2022 [consultado 2025 Feb 21];12(1):45–53. Disponible en: <https://revistacolombianadesaludocupacional.org>
21. Vargas-Téllez J, Juárez-Muñoz ML, Ortega-Hernández P. Burnout y calidad de vida profesional en personal de salud de primer nivel en época post-COVID-19. *Med Fam Mex [Internet]*. 2024 [consultado 2025 Feb 21];46(1):15–26. Disponible en: <https://www.medfam.org.mx>
22. Pérez-Carrillo LE, Gómez-Trejo G, Téllez-Arriaga L. Intervenciones institucionales para prevenir el burnout en unidades médicas familiares del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]*. 2023 [consultado 2025 Feb 21];61(Suppl 1):S85–92. Disponible en: <https://revistamedica.imss.gob.mx>
23. Ramos-Cortés E, Salazar-Hernández F, Mendoza-Zamora N. Calidad de vida profesional y apoyo directivo en personal de enfermería en México. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc [Internet]*. 2024 [consultado 2025 Feb 21];32(2):78–86. Disponible en: <https://revistaenfermeria.imss.gob.mx>
24. Muñoz-Ortega S, Santamaría-Guayaquil D, Pluas-Borja J, et al. Mental health in healthcare workers post-COVID-19: personalized management strategies. *J Pers Med [Internet]*. 2024 [consultado 2025 Feb 21];14(7):680. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jpm14070680>
25. Castañeda-Aguilera E, García de Alba García JE. Prevalencia del síndrome de agotamiento profesional y variables asociadas en médicos especialistas. *Rev Colomb Psiquiatr [Internet]*. 2022 [consultado 2025 Feb 21];51(1):41–50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.06.002>



## Asociación entre niveles séricos de homocisteína, vitamina D y vitamina B12 con la presión arterial en adultos mexicanos

Association between serum levels of homocysteine, vitamin D, and vitamin B12 and blood pressure in Mexican adults

### Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

### \*Correspondencia

Carlos Domínguez-Vargas  
Correo:  
carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

Recibido: 25 de octubre, 2025.

Aceptado: 05 de noviembre, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

### Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Ramírez-Flores SJ, Pérez-Castellón MC, Aguilera-Manuel K, Camarena-Sánchez A, Parra-Carrillo JZ. Asociación entre niveles séricos de homocisteína, vitamina D y vitamina B12 con la presión arterial en adultos mexicanos: Estudio observacional. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026; (5): páginas 16-21.

Carlos Domínguez-Vargas<sup>1</sup>, Samantha Jonnue Ramírez-Flores<sup>1</sup>, Miranda Citlali Pérez-Castellón<sup>1</sup>, Karel Aguilera-Manuel<sup>2</sup>, Andrea Camarena-Sánchez<sup>1</sup>, José Zacarías Parra-Carrillo<sup>3</sup>.

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>1</sup>

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. <sup>2</sup>

Instituto de Investigación Cardiovascular, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". <sup>3</sup>

### Resumen

Los biomarcadores metabólicos, como la homocisteína, la vitamina D y la vitamina B12, han sido relacionados con la función endotelial y la regulación de la presión arterial; sin embargo, su asociación en población mexicana permanece poco estudiada. Este trabajo evaluó la relación entre los niveles séricos de estos biomarcadores y la presión arterial en adultos mexicanos utilizando datos de la ENSANUT 2022. Se realizó un estudio observacional transversal analítico basado en el dataset público Hipertensión Arterial México, disponible en Kaggle, incluyendo 4363 registros completos. La asociación entre variables se evaluó mediante coeficientes de correlación de Pearson. Los resultados mostraron correlaciones débiles y negativas entre la presión arterial y homocisteína ( $r=-0.083$ ), vitamina D ( $r=-0.058$ ) y vitamina B12 ( $r=-0.027$ ). Entre las limitaciones destacan el diseño transversal, la ausencia de información sobre consumo dietético y la falta de control de variabilidad regional. En conclusión, estos biomarcadores no mostraron asociaciones significativas con la presión arterial tras ajustar por factores de confusión.

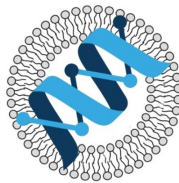
**Palabras clave:** Hipertensión; Homocisteína; Vitamina D; Vitamina B12; Factores de riesgo;

### Introducción

La hipertensión arterial (HTA) constituye uno de los principales factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular, responsable de más de 10 millones de muertes anuales a nivel global según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. En México, su prevalencia estimada en adultos mayores de 20 años supera el 30 %, con una proporción considerable de casos no diagnosticados o mal controlados [2].

Diversos estudios han explorado el papel de biomarcadores metabólicos en la regulación de la presión arterial. Entre ellos, la homocisteína, un aminoácido sulfurado derivado del metabolismo de la metionina, ha sido asociada con daño endotelial, estrés oxidativo y rigidez arterial [3]. La hiperhomocisteinemia puede inducir disfunción endotelial al reducir la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno, promoviendo vasoconstricción y remodelado vascular [4,5].

Por otro lado, la vitamina D ejerce funciones pleiotrópicas que trascienden la homeostasis del calcio y fósforo. Su forma activa, el calcitriol, inhibe la transcripción del gen de renina, modulando el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y contribuyendo así al control de la presión arterial [6]. Estudios observacionales han mostrado que la



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

Metabolic biomarkers such as homocysteine, vitamin D, and vitamin B12 have been associated with endothelial function and blood pressure regulation, although their relationship in the Mexican population remains insufficiently understood. This study aimed to evaluate the association between serum levels of these biomarkers and blood pressure in Mexican adults using data from ENSANUT 2022. A cross-sectional analytical study was conducted using the Hypertension Arterial Mexico dataset available on Kaggle, including 4,363 complete cases. Pearson correlation analysis was performed to assess the relationship between variables. Results showed weak and negative correlations between blood pressure and homocysteine ( $r = -0.083$ ), vitamin D ( $r = -0.058$ ), and vitamin B12 ( $r = -0.027$ ). These findings suggest that the evaluated biomarkers are not strongly associated with blood pressure levels in this population. In conclusion, no significant association was observed between serum homocysteine, vitamin D, or vitamin B12 levels

**Palabras clave:** Hypertension; Homocysteine; Vitamin D; Vitamin B12; Risk Factors; Mexico.

deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de hipertensión, aunque los ensayos clínicos han mostrado resultados inconsistentes [7].

La vitamina B12 participa en la remetilación de la homocisteína a metionina; por tanto, su deficiencia puede incrementar los niveles plasmáticos de homocisteína y, de manera indirecta, aumentar el riesgo cardiovascular [8,9]. Esta interacción metabólica entre las vitaminas B12, B6, el folato y la homocisteína ha sido descrita como un eje potencialmente modificable en la prevención de la hipertensión y la enfermedad vascular [10].

Pese a la abundancia de literatura internacional, los estudios que analicen de forma conjunta los niveles séricos de homocisteína, vitamina D y B12 en la población mexicana son escasos. En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la asociación entre estos tres biomarcadores y la presión arterial en adultos mexicanos, mediante un análisis transversal de datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2022).

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico. Los datos se obtuvieron del conjunto público "Hipertensión Arterial México", elaborado

con información de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua (ENSANUT 2022) [11]. Este dataset integra variables antropométricas, bioquímicas y de tensión arterial. El dataset está disponible de manera abierta en la plataforma Kaggle y fue creado por Axel Frederick Félix Jiménez y colaboradores bajo licencia CC BY 4.0. Se conforma a partir de tres subfuentes originales de ENSANUT:

- ◊ Dependiente: presión arterial sistólica (mmHg).
- ◊ Independientes: homocisteína ( $\mu\text{mol/L}$ ), vitamina D (ng/mL) y vitamina B12 (pg/mL).

Se incluyeron registros correspondientes a adultos mexicanos ( $\geq 18$  años) con datos completos de presión arterial y determinaciones séricas de homocisteína, vitamina D y vitamina B12. Se excluyeron casos con valores faltantes en cualquiera de las variables principales o en las covariables de control.

El tamaño final de la muestra analizada fue de 4,363 individuos, después del proceso de depuración y manejo de valores nulos.

ENSANUT utiliza un muestreo probabilístico,

estratificado y multietápico, representativo a nivel nacional. La presión arterial fue medida por personal capacitado mediante esfigmomanómetro validado, siguiendo protocolos estandarizados del Instituto Nacional de Salud Pública. Para las determinaciones bioquímicas, se obtuvo sangre venosa por punción, se separó el suero in situ y las muestras fueron remitidas al laboratorio central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) para su procesamiento y análisis. Las concentraciones séricas de ferritina, vitamina B12 y folatos se determinaron mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia en un equipo automatizado UniCel DxI 800 (Beckman Coulter). Las determinaciones de homocisteína total y 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) se realizaron utilizando la plataforma Architect i1000 (Abbott), mediante ensayos inmunoquimioluminiscentes según los protocolos del fabricante y del laboratorio central. Los análisis se realizaron siguiendo los procedimientos de control de calidad interno del laboratorio y se reportaron teniendo en cuenta el diseño complejo de ENSANUT.

Análisis estadístico

Se realizó una descripción exploratoria y se calcularon coeficientes de correlación de Pearson. El análisis se ejecutó en Microsoft Excel. Se utilizó un nivel de significancia de  $p < 0.05$ .

Consideraciones éticas

El estudio utilizó información secundaria de acceso abierto y anonimizada, disponible públicamente en Kaggle y ENSANUT, por lo que no requirió aprobación de un comité de ética. No se realizó contacto directo con participantes ni se recopilaron datos personales identificables.

Resultados

Se analizaron 4,363 registros completos de adultos mexicanos. La edad promedio fue de  $49.8 \pm 14.2$  años, con una proporción ligeramente mayor de mujeres (54.2%). El valor medio de presión arterial sistólica fue de  $114.3 \pm 12.7$  mmHg. Las concentraciones séricas promedio de los biomarcadores se muestran en la tabla 1.

| Tabla 1. Características bioquímicas de la población estudiada (n = 4,363) |               |            |                     |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|---------------------|
| Parámetro                                                                  | Media ± DE    | Rango      | Valor de referencia |
| Homocisteína (μmol/L)                                                      | 10.4 ± 3.2    | 4.1 – 32.6 | ≤15                 |
| Vitamina D (ng/mL)                                                         | 26.7 ± 8.5    | 6.2 – 58.4 | ≥30                 |
| Vitamina B12 (pg/mL)                                                       | 421.8 ± 163.4 | 118 – 1820 | 200–900             |

Valores expresados como media ± desviación estándar. Los valores de referencia corresponden a rangos clínicos aceptados para población adulta. Deficiencia de vitamina B12 definida como <200 pg/mL; insuficiencia de vitamina D como <30 ng/mL; hiperhomocisteinemia como >15 μmol/L.

Al clasificar los biomarcadores según valores de referencia clínicos, se observó que 38.6% (n=1684) de los participantes presentó insuficiencia de vitamina D, 13.9% (n=606) mostró deficiencia de vitamina B12 y 11.4% (n=497) presentó hiperhomocisteinemia. Estos hallazgos indican una alta prevalencia de alteraciones metabólicas subclínicas en la población estudiada.

La correlación mostró asociaciones negativas débiles entre presión arterial y los biomarcadores analizados, como se muestra en la tabla 2.

| Tabla 2. Correlación entre presión arterial y biomarcadores metabólicos (n = 4,363) |                                |         |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------|--------------------------------------|
| Variable                                                                            | Coeficiente de correlación (r) | Valor p | Interpretación                       |
| Homocisteína                                                                        | -0.083                         | 0.072   | Asociación negativa no significativa |
| Vitamina D                                                                          | -0.058                         | 0.210   | Sin asociación estadística           |
| Vitamina B12                                                                        | -0.027                         | 0.610   | Sin asociación estadística           |

Coefficientes de correlación de Pearson. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los biomarcadores y la presión arterial.

Discusión

El presente análisis mostró que los niveles séricos de homocisteína, vitamina D y vitamina B12

presentaron una correlación negativa débil y no significativa con la presión arterial en adultos mexicanos. Los coeficientes de correlación ( $r=-0.083$ ,  $-0.058$  y  $-0.027$ , respectivamente) sugieren una tendencia mínima a la disminución de la presión arterial conforme aumentan los valores de dichos biomarcadores, aunque la magnitud del efecto carece de relevancia estadística y clínica.

Estos hallazgos concuerdan con investigaciones que han documentado efectos inconsistentes o nulos entre los niveles plasmáticos de homocisteína y la presión arterial en población general. Estudios previos en adultos chinos y europeos reportaron correlaciones modestas ( $r=0.10-0.15$ ), las cuales pierden significancia tras ajustar por edad, índice de masa corporal o perfil lipídico [1,2]. En el presente estudio, la ausencia de una correlación significativa podría atribuirse a una variabilidad fisiológica amplia y a factores dietéticos o genéticos no considerados, como la variante MTHFR C677T, conocido por modular los niveles de homocisteína [3].

Respecto a la vitamina D, la correlación negativa leve observada ( $r=-0.058$ ) es coherente con la evidencia que sugiere que la deficiencia de esta vitamina puede asociarse con un aumento del riesgo de hipertensión por activación del SRAA [4]. Sin embargo, estudios de intervención con suplementación de vitamina D no han demostrado reducciones significativas de la presión arterial, indicando que su relación podría ser epifenoménica o dependiente de otros determinantes metabólicos [5].

En cuanto a la vitamina B12, la correlación prácticamente nula ( $r=-0.027$ ) coincide con la literatura que describe su influencia indirecta sobre la presión arterial a través del metabolismo de la homocisteína. Dado que la cobalamina participa en la remetilación de este aminoácido, su efecto hipotético sobre la presión arterial depende más de la homeostasis global del ciclo del folato que de su concentración aislada [6]. Estos resultados sugieren que, en esta muestra de adultos mexicanos, la presión arterial no se asocia significativamente con variaciones en los niveles de homocisteína, vitamina D o vitamina B12, lo que podría reflejar una interacción multifactorial donde los determinantes

tradicionales (edad, obesidad, dislipidemia y sedentarismo) tienen un papel predominante. Además, la ausencia de significancia estadística puede deberse al diseño transversal del estudio y a la heterogeneidad biológica de la población, que limitan la inferencia causal. Aunque las correlaciones entre presión arterial y los biomarcadores metabólicos no alcanzaron significancia estadística, la dirección negativa observada sugiere una posible tendencia fisiológica que podría manifestarse en subgrupos específicos o en estudios longitudinales. La ausencia de asociación significativa refuerza la naturaleza multifactorial de la regulación de la presión arterial y sugiere que las alteraciones bioquímicas observadas podrían preceder a cambios clínicos manifiestos.

Esto refuerza la necesidad de realizar investigaciones longitudinales y con determinaciones bioquímicas estandarizadas que evalúen simultáneamente la dieta, el estado inflamatorio y la función renal, factores que modulan la relación entre micronutrientes y presión arterial en el contexto mexicano. Asimismo, estos hallazgos sugieren que la medición rutinaria de homocisteína, vitamina D o vitamina B12 como estrategia aislada para el control de la presión arterial no parece justificada en población general, aunque podrían tener utilidad en subgrupos específicos con deficiencias documentadas [12].

## Conclusión

En la población mexicana analizada, los niveles séricos de homocisteína, vitamina D y vitamina B12 mostraron una correlación negativa muy débil y no significativa con la presión arterial, lo que indica que estos biomarcadores no presentan una relación lineal directa con la variabilidad tensional.

Los resultados sugieren que, aunque la homocisteína y la vitamina D han sido propuestas como moduladores de la función endotelial y del SRAA, su influencia sobre la presión arterial en adultos aparentemente sanos es mínima o dependiente de otros factores metabólicos. En el caso de la vitamina B12, su efecto parece ser indirecto y mediado por el metabolismo de la homocisteína.

Estos hallazgos refuerzan la noción de que la hipertensión arterial es una condición multifactorial, en la que los determinantes tradicionales como la edad, el índice de masa corporal, la dieta y el perfil lipídico, desempeñan un papel predominante frente a los micronutrientes individuales.

Se recomienda realizar estudios longitudinales y de intervención que incluyan un control más estricto de variables dietéticas, genéticas y renales, a fin de establecer con mayor precisión si los biomarcadores metabólicos pueden tener un papel causal o simplemente asociativo en el desarrollo de la hipertensión.

### Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Wendy Yareni Campos Pérez por la invitación al envío de trabajos a la revista Ósmosis. Asimismo, se agradece a los autores de la base de datos Hipertensión Arterial México (Axel Frederick Félix Jiménez y colaboradores) y al Instituto Nacional de Salud Pública por el acceso abierto a los datos de ENSANUT 2022.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

### Bibliografía

- World Health Organization. Hypertension. Geneva: WHO; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Instituto Nacional de Salud Pública (México). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua 2022 (ENSANUT). Cuernavaca, México: INSP; 2023.
- Skeete J, DiPette DJ. Relationship between homocysteine and hypertension: New data add to the debate. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Nov;19(11):1171-1172. doi: 10.1111/jch.13073. Epub 2017 Sep 24. PMID: 28942602; PMCID: PMC8030797.
- Balint B, Jepchumba VK, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie*. 2020 Jun;173:100-106. doi: 10.1016/j.biochi.2020.02.012. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105811.
- Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):1-12. doi: 10.1159/000437098. Epub 2015 Jul 18. PMID: 26201664.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002 Jul;110(2):229-38. doi: 10.1172/JCI15219. PMID: 12122115; PMCID: PMC151055.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009 Oct;6(10):621-30. doi: 10.1038/nrcardio.2009.135. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19687790.
- Yuan S, Mason AM, Carter P, Burgess S, Larsson SC. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2021 Apr 23;19(1):97. doi: 10.1186/s12916-021-01977-8. PMID: 33888102; PMCID: PMC8063383.
- Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett*. 2006 May 29;580(13):2994-3005. doi: 10.1016/j.febslet.2006.04.088. Epub 2006 May 6. PMID: 16697371.
- Spence JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):830-8. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70219-3. PMID: 17706567.
- Félix Jiménez AF, et al. Hipertensión Arterial México Dataset. Kaggle; 2022. Disponible en: <https://www.kaggle.com/datasets/axelfrederickjimenez/hypertension-arterial-mexico>

12. Grant WB, Boucher BJ, Cheng RZ, Pludowski P, Wimalawansa SJ. Vitamin D and Cardiovascular Health: A Narrative Review of Risk Reduction Evidence. *Nutrients*. 2025 Jun 25;17(13):2102. doi: 10.3390/nu17132102. PMID: 40647207; PMCID: PMC12251170.



## Prevalencia y Características Hematológicas de la Anemia en Mujeres Durante la Fase de Latencia del Trabajo de Parto: Estudio Observacional Transversal

Prevalence and Hematological Characteristics of Anemia in Women During the Latent Phase of Labor: a Cross-Sectional Observational Study

Janvier Andre Martinez-Godinez<sup>1</sup>, Ana Lilia Fletes-Rayas<sup>2</sup>, Cecilia Alejandra Zamora-Figueroa<sup>3</sup>.

### Editado por:

Zabdiel Martínez Álvarez. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

Diego Navarro Espinosa. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

### \*Correspondencia

Janvier Andre Martinez-Godinez  
Correo:  
janvier.martinez@alumnos.udg.mx

**Recibido:** 31 de octubre, 2025.

**Aceptado:** 19 de febrero, 2026.

**Publicado:** 25 de mayo, 2026.

### Cómo citar este artículo:

Martinez-Godinez JA, Fletes-Rayas AL, Zamora-Figueroa CA. Estudio observacional transversal: Prevalencia y Características Hematológicas de la Anemia en Mujeres Durante la Fase de Latencia del Trabajo de Parto. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 22-31.

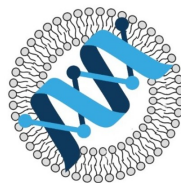
Licenciatura en Enfermería, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.<sup>1</sup>  
Doctora en Genética Humana, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.<sup>2</sup>  
Doctora en Ciencias de la Educación, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.<sup>3</sup>

### Resumen

La anemia durante el embarazo constituye un problema de salud pública asociado a desenlaces materno-fetales adversos. Sin embargo, su caracterización hematológica en etapas específicas del trabajo de parto, como la fase de latencia, ha sido poco estudiada. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y describir las características hematológicas de la anemia en mujeres durante la fase de latencia del trabajo de parto.

Se realizó un estudio observacional, transversal, en 117 mujeres embarazadas atendidas en un hospital de segundo nivel. La anemia se definió conforme a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y se estimó su prevalencia con intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se analizaron parámetros hematológicos mediante biometría hemática automatizada y, en el subgrupo con anemia (n=37), se realizó evaluación morfológica mediante frotis sanguíneo. La prevalencia de anemia fue de 31.62% (IC95%: 23.3–40.9), con predominio de anemia leve. Se observaron disminuciones en hemoglobina, hematocrito y concentración de hemoglobina corpuscular media, con características predominantemente normocíticas y normocrómicas. El análisis morfológico evidenció alteraciones eritrocitarias diversas, como acantocitos, dacriocitos y equinocitos. Entre las limitaciones destacan el diseño transversal, el tamaño reducido del subgrupo analizado y la ausencia de variables clínicas relevantes. En conclusión, la anemia en mujeres en fase de latencia del trabajo de parto presenta una prevalencia considerable y características hematológicas heterogéneas, lo que resalta la importancia de su detección oportuna y evaluación integral en el contexto clínico.

**Palabras clave:** Anemia, Embarazo, Trabajo de parto, Pruebas hematológicas, Prevalencia



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

### Introducción

Durante el embarazo la anemia se constituye como un problema de salud pública de alta relevancia, asociado con un incremento de la morbilidad de la diada madre e hijo. De acuerdo con lo reportado por Young et al., "la anemia durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, bajo peso al nacer y complicaciones perinatales" [1]. A nivel global, la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que aproximadamente el 37% de las mujeres embarazadas presentan anemia, lo que evidencia su persistencia como un desafío para los sistemas de salud [2].

En México la Encuesta Nacional en Salud y Nutrición (ENSANUT) [3] reporta una prevalencia cercana al 17% en mujeres en edad reproductiva, lo que refleja la persistencia

## Abstract

Anemia during pregnancy constitutes a public health problem associated with adverse maternal–fetal outcomes. However, its hematological characterization at specific stages of labor, such as the latent phase, has been scarcely studied. The aim of this study was to determine the prevalence and describe the hematological characteristics of anemia in women during the latent phase of labor. An observational, cross-sectional study was conducted in 117 pregnant women attended at a secondary-level hospital. Anemia was defined according to the World Health Organization (WHO) criteria, and its prevalence was estimated with a 95% confidence interval (95% CI). Hematological parameters were analyzed using automated complete blood count, and in the subgroup with anemia ( $n = 37$ ), morphological evaluation was performed using a peripheral blood smear.

The prevalence of anemia was 31.62% (95% CI: 23.3–40.9), with a predominance of mild anemia. Decreases in hemoglobin, hematocrit, and mean corpuscular hemoglobin concentration were observed, with predominantly normocytic and normochromic characteristics. Morphological analysis revealed various erythrocyte abnormalities, such as acanthocytes, dacryocytes, and echinocytes.

Limitations include the cross-sectional design, the small size of the analyzed subgroup, and the absence of relevant clinical variables. In conclusion, anemia in women during the latent phase of labor shows a considerable prevalence and heterogeneous hematological characteristics, highlighting the importance of its timely detection and comprehensive evaluation in the clinical setting.

**Keywords:** Anemia, Pregnancy, Labor Obstetric, Hematologic Test, Prevalence

de esta condición como un desafío para los sistemas de salud.

Aunado a lo anterior, el control hematológico durante el control prenatal no siempre se realiza de manera adecuada, en gran medida debido a un seguimiento prenatal insuficiente. En México, se ha documentado que la atención prenatal presenta importantes desigualdades. De acuerdo con Serván-Mori et al. [4], “la atención prenatal completa es inadecuada e inequitativa”. Aunque la mayoría de las mujeres reporta haber recibido algún tipo de atención, solo el 73% accede a atención oportuna y aproximadamente el 61.8% recibe atención integral, lo que evidencia brechas significativas en la calidad y continuidad del cuidado [4]. Estas desigualdades se presentan principalmente en mujeres con bajo nivel socioeconómico, menor escolaridad y aquellas que residen en zonas rurales, lo que limita la detección oportuna de alteraciones en la salud materna.

A pesar de su alta frecuencia, la caracterización hematológica de la anemia durante etapas específicas del trabajo de parto, como la fase de

latencia, ha sido limitada en contextos clínicos locales. La fase de latencia corresponde al inicio del trabajo de parto, caracterizada por la presencia de contracciones uterinas regulares con cambios cervicales iniciales [5], y representa un momento clínico relevante para la identificación de alteraciones hematológicas que pueden influir en la evolución del parto y en los resultados materno-fetales.

En este contexto, el análisis integral del hemograma, complementado con la evaluación morfológica mediante frotis de sangre periférica, permite identificar patrones hematológicos que contribuyen a una mejor comprensión del estado clínico de las pacientes. Sin embargo, la evidencia disponible sobre las características hematológicas específicas de la anemia en mujeres durante la fase de latencia del trabajo de parto es limitada, particularmente en entornos de atención clínica rutinaria [6].

En este contexto, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia y cuáles son las características hematológicas de la anemia en mujeres durante la fase de latencia del trabajo de

parto en un entorno clínico?

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia y describir las características hematológicas de la anemia en mujeres durante la fase de latencia del trabajo de parto en una institución de atención clínica.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico durante el periodo de junio a agosto de 2024 en el Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca”, en las áreas de tococirugía y laboratorio clínico, con el objetivo de analizar la prevalencia y las características hematológicas de la anemia en mujeres durante la fase de latencia del trabajo de parto. El estudio se desarrolló en el marco del Verano de Investigación Científica 2024 y se utilizaron muestras sanguíneas obtenidas como parte de la atención clínica rutinaria, sin intervención directa por parte de los investigadores.

La población de estudio estuvo conformada por 117 mujeres embarazadas que se encontraban en fase de latencia del trabajo de parto y que cumplieron con los criterios de selección establecidos. Se incluyeron mujeres con edad igual o mayor a 18 años, con edad gestacional igual o mayor a 37 semanas y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio. No se establecieron restricciones relacionadas con el uso de suplementación con hierro o ácido fólico, esto debido a la temporalidad del estudio, sin embargo, durante la valoración inicial se identificó que algunas participantes no consumían estos suplementos, principalmente por desconocimiento o por un control prenatal inadecuado, lo cual fue considerado como parte del contexto clínico de la población estudiada. Se excluyeron mujeres con embarazos menores a 37 semanas, menores de edad, con presencia de mola, aborto u otra patología obstétrica que interfiriera con la evaluación, mujeres que llevaron un control prenatal adecuado, así como aquellas que no aceptaron participar.

Las participantes fueron clasificadas con base en los valores de hemoglobina (g/dL), de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, sin anemia ( $\geq 11$  g/dL), anemia leve (10–10.9 g/dL), anemia moderada (7–9.9 g/dL) y anemia severa ( $< 7$  g/dL) [3]. Para el análisis comparativo, se agruparon en dos categorías: mujeres con anemia ( $n=37$ ) y

mujeres sin anemia ( $n=80$ ).

Para la caracterización hematológica se evaluaron los parámetros del hemograma, incluyendo hemoglobina, hematocrito, eritrocitos, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), amplitud de distribución eritrocitaria (RDW), así como el recuento de leucocitos y plaquetas [7].

La recolección de muestras sanguíneas se realizó por el equipo multidisciplinario de salud (personal de enfermería y médico) al momento del ingreso de las pacientes al área de tococirugía. Durante este procedimiento se obtuvieron tres muestras: un tubo con anticoagulante EDTA-K2, un tubo seco y un tubo con citrato de sodio. Para los fines del presente estudio, únicamente se consideró el tubo con EDTA-K2, debido a su utilidad para el análisis hematológico. Posterior a la obtención del consentimiento informado firmado por la paciente, las muestras fueron trasladadas al laboratorio clínico para su procesamiento. Los tubos fueron sometidos inicialmente a estudios de laboratorio rutinarios; una vez concluidos estos, el tubo con EDTA-K2 fue conservado para la realización de los análisis correspondientes al estudio.

El análisis hematológico se realizó mediante un analizador automatizado Cell-Dyn Ruby, basado en citometría de flujo y detección espectrofotométrica de hemoglobina a 555 nm. Se llevaron a cabo controles de calidad y procesos de calibración conforme a la normativa hospitalaria con una periodicidad semanal, con el fin de garantizar la precisión y confiabilidad de las mediciones. Asimismo, de manera institucional, al inicio de cada turno se realizó la limpieza del equipo mediante el uso de limpiador de sondas (Probe Cleanser). Para el procesamiento de las muestras, se emplearon reactivos lisantes (WBC lyse y HGB/NOC lyse), así como un diluyente (Diluent/Sheath). El equipo utiliza aproximadamente 150  $\mu$ L de muestra sanguínea total para el análisis hematológico en modo abierto; para la obtención del hemograma, la muestra es procesada mediante su dilución con aproximadamente 2.79  $\mu$ L de diluyente (Diluent/Sheath), lo que permite su adecuada lectura y análisis por el sistema automatizado. Estos procedimientos permitieron asegurar condiciones óptimas de funcionamiento del analizador y la

calidad de los resultados obtenidos [8].

A las pacientes clasificadas con anemia ( $n=37$ ) se les realizó un análisis morfológico mediante frotis de sangre periférica con el objetivo de caracterizar las alteraciones eritrocitarias. Para ello, se utilizó aproximadamente 25  $\mu\text{L}$  de muestra, la cual se colocó sobre un portaobjetos y, mediante la técnica de extensión por arrastre, se obtuvo el frotis sanguíneo. Posteriormente, se realizó la tinción mediante técnica panóptica rápida: en primer lugar, el frotis fue fijado mediante cinco inmersiones en metanol; posteriormente, se realizaron cinco inmersiones en eosina (colorante ácido) y, finalmente, cinco inmersiones en azul de metileno o sus derivados (colorante básico). Tras la última inmersión, el frotis fue lavado con agua bidestilada para eliminar el exceso de colorante y se dejó secar a temperatura ambiente durante aproximadamente cinco minutos. La evaluación microscópica se realizó inicialmente con objetivo 10x y posteriormente con objetivo de inmersión a 100x para la valoración de eritrocitos, leucocitos y plaquetas [9].

La evaluación morfológica eritrocitaria se realizó mediante observación microscópica directa, considerando la presencia o ausencia de alteraciones en tamaño, color y forma, con base en criterios hematológicos convencionales y en las descripciones reportadas en el atlas de hematología de Rodak y Carr [10], el cual permitió una identificación más precisa de las alteraciones morfológicas.

Para el tamaño, se identificaron eritrocitos como normocíticos cuando presentaban dimensiones normales en relación con el núcleo de los linfocitos, y como microcíticos o macrocíticos cuando su tamaño era menor o mayor, respectivamente, definiéndose la anisocitosis como la variabilidad en el tamaño eritrocitario. En cuanto a la coloración, se consideró normocromía cuando los eritrocitos presentaban una palidez central aproximada de un tercio de su diámetro, e hipocromía cuando esta zona estaba aumentada; la policromasia se identificó por la presencia de eritrocitos con tonalidad basófila indicativa de reticulocitos. Para la forma, se registró la presencia de alteraciones como poiquilocitosis, incluyendo equinocitos, dacriocitos, acantocitos, esquistocitos, dianocitos y eliptocitos, de acuerdo con sus características morfológicas descritas en la literatura [10]. El análisis se realizó de

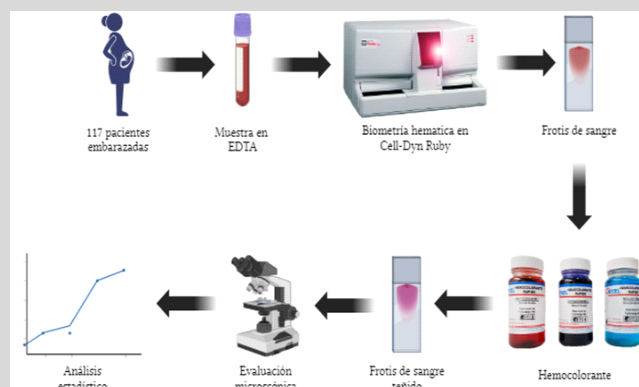
forma cualitativa, registrando la presencia de cada alteración en el frotis y posteriormente cuantificando su frecuencia mediante conteo absoluto y porcentual en la población estudiada.

El análisis morfológico se realizó únicamente en el grupo de pacientes con anemia, lo que introduce un sesgo de verificación, ya que no se dispone de evaluación morfológica en el grupo sin anemia, limitando la comparación directa entre ambos grupos en términos morfológicos. Asimismo, aunque se realizó un análisis comparativo entre mujeres con y sin anemia, el diseño transversal no permite establecer relaciones causales entre las variables estudiadas. Adicionalmente, debido a la temporalidad del estudio, no se realizó un análisis detallado de comorbilidades maternas, lo que constituye una limitación, ya que estos factores pueden influir en el estado hematológico de las pacientes.

Los datos fueron organizados y analizados mediante el software estadístico IBM SPSS Statistics versión 25.0. Se realizó estadística descriptiva para calcular frecuencias, porcentajes para variables cualitativas, calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas, se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión, incluyendo media y desviación estándar.

La prevalencia de anemia se estimó con base en los criterios establecidos por la Organización Mundial

**Figura 1.** Proceso de recolección y análisis de muestras sanguíneas en mujeres participes en el estudio.



Descripción. Se ilustra las etapas de selección de paciente, toma de muestra con tubo de EDTA-K2, análisis de la biometría en el equipo Cell-Dyn Ruby, así como a preparación del frotis sanguíneo, evaluación microscópica y análisis de los resultados. Fuente. Elaboración propia.

de la Salud, y se acompañó de su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Los resultados se presentan tanto para la población total (n=117) como para el subgrupo de pacientes con anemia (n=37).

El presente estudio formó parte del Programa de Verano de Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico 2024 y se derivó de un protocolo de investigación previamente registrado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la institución sede, bajo el número de folio CEI 198/24. De acuerdo con lo establecido en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [11], y conforme al artículo 17 de su reglamento, el estudio se clasificó como investigación sin riesgo, debido a que se basó en el análisis de muestras biológicas previamente obtenidas como parte de la atención clínica rutinaria, sin realizar intervención adicional, modificación de variables biológicas ni procedimientos con fines exclusivos de investigación en las participantes.

Se garantizó la confidencialidad y anonimato de la información mediante la codificación de muestras y registros, evitando la identificación directa de las participantes. Asimismo, previo a la inclusión en el estudio, se obtuvo el consentimiento informado de las pacientes, a quienes se les explicó el propósito de la investigación, asegurando su participación voluntaria mediante la firma del documento correspondiente.

Bajo estas condiciones, se consideró que los beneficios potenciales del estudio superan los posibles riesgos, en concordancia con los principios establecidos en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [11].

### Resultados

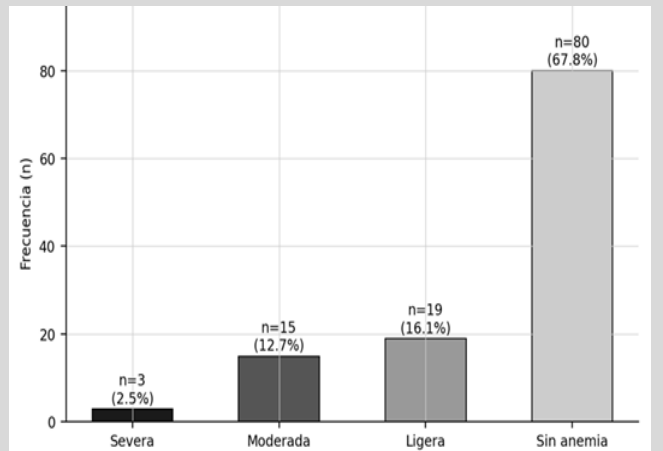
Se analizaron un total de 117 muestras de mujeres embarazadas en fase de latencia, los datos se obtuvieron a partir de muestras sanguíneas recolectadas en el contexto de la atención clínica rutinaria. El análisis estadístico que se muestra a continuación se realizó mediante el software IBM SPSS versión 25.0. Las variables cuantitativas se expresaron con media desviación estándar (DE), mientras que las variables cualitativas se presentaron en frecuencias y porcentajes. Cabe mencionar que la prevalencia se estimó con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Las participantes fueron clasificadas con base en los valores de hemoglobina (g/dL), de acuerdo con los criterios establecidos por la OMS, sin anemia ( $\geq 11$  g/dL), anemia leve (10–10.9 g/dL), anemia moderada (7–9.9 g/dL) y anemia severa ( $< 7$  g/dL) [3].

La prevalencia global de anemia en la población estudiada fue de 31.62% (n = 37; IC95%: 23.3%-40.9), lo que nos indica que aproximadamente tres de cada diez mujeres embarazadas en fase de latencia presentaron algún grado de alteración en los niveles de hemoglobina.

En cuanto a la distribución por severidad, predominó la anemia leve (16.1%), seguida de anemia moderada (12.7%) y anemia severa (2.5%). La mayoría de las participantes (67.8%, n = 80) no presentó anemia, lo que sugiere una mayor concentración de valores dentro de los rangos considerados adecuados según los criterios de relevancia [3].

**Figura 2.** Distribuciones de la clasificación de anemia en mujeres embarazadas (n = 117).



Descripción. Representación de la frecuencia y proporción de anemia leve, moderada y severa, así como de mujeres sin anemia, esto con base a los criterios de la OMS definidos por niveles de hemoglobina [3]. Fuente. Elaboración propia.

En el análisis de los parámetros hematológicos se evidenció una tendencia hacia la disminución de variables claves relacionadas con la masa eritrocitaria. En particular, se observó una mayor proporción de valores disminuidos de hemoglobina (57.3%), hematocrito (53.8%) y concentraciones de

hemoglobina corpuscular media (59.0%), lo cual es consistente con alteraciones en la concentración y distribución de hemoglobina en los eritrocitos.

En términos de tendencia central, los valores promedio se mantuvieron cercanos a los límites inferiores de referencia. La hemoglobina presentó una media de  $11.80 \pm 2.01$  g/dL, mientras que el hematocrito fue de  $35.62 \pm 5.79\%$ . Los índices eritrocitarios mostraron valores promedio de  $87.38 \pm 6.46$  fL para el VCM y  $28.99 \pm 2.88$  pg para la HCM, sugiriendo un predominio de características normocíticas y normocrómicas en la población general. Por su parte, la CHCM ( $33.09 \pm 1.45$  g/dL) y el RDW ( $12.17 \pm 1.15\%$ ). En cuanto a otras líneas celulares, los leucocitos ( $10.37 \pm 3.57 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) y plaquetas ( $214.71 \pm 83.67 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) se mantuvieron dentro de rangos esperados, sin observarse alteraciones marcadas en estos componentes.

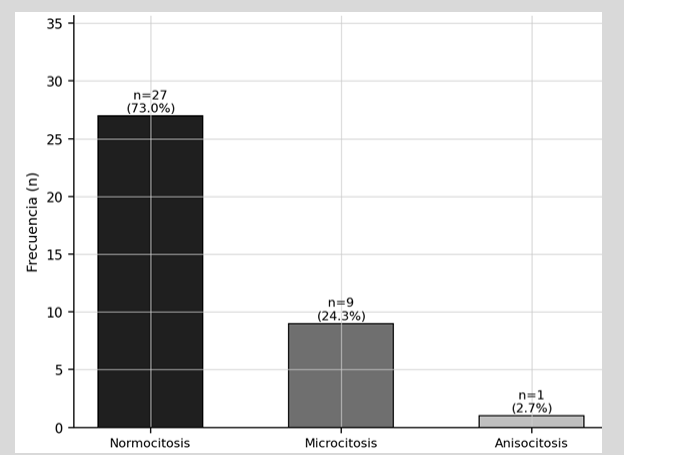
Se analizaron 37 frotis sanguíneos correspondientes a pacientes con anemia, con el objetivo de caracterizar las alteraciones morfológicas eritrocitarias.

En el análisis del tamaño eritrocitario se evidenció un predominio de normocitosis (73.0%), seguido de microcitosis (24.3%) y una baja proporción de anisocitosis (2.7%). Estos hallazgos sugieren que, a pesar de la presencia de anemia, la mayoría de los eritrocitos mantienen un volumen corpuscular dentro de rangos normales.

En relación con la cromía eritrocitaria, se observó un claro predominio de normocromía (83.8%), lo que indica una adecuada concentración de hemoglobina en la mayoría de los eritrocitos. Sin embargo,

también se identificaron casos de policromasiá (13.5%) e hipocromía (8.1%), lo que sugiere la coexistencia de proceso de regeneración eritrocitaria y alteraciones en la síntesis de hemoglobina.

Figura 3. Distribución del tamaño eritrocitario en frotis sanguíneos (n = 37).



Descripción. Frecuencia de eritrocitos normocíticos, microcíticos y con anisocitosis en las muestras analizadas. Fuente. Elaboración propia.

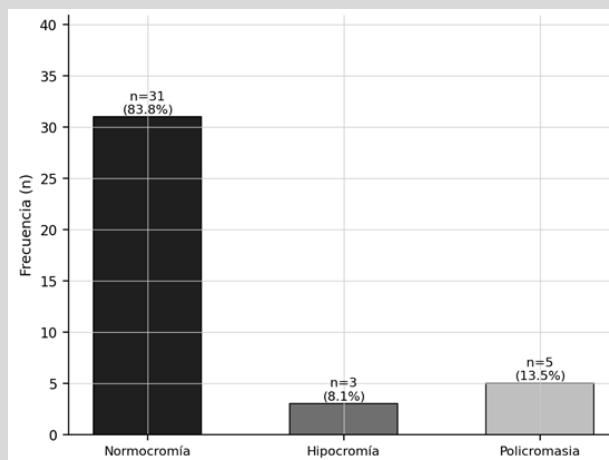
El análisis morfológico evidenció una diversidad de alteraciones en la forma de los eritrocitos. Se observó predominio de acantocitos (16.2%), seguidos de dacriocitos (13.5%), equinocitos (10.8%), esquistocitos (8.1%), eliptocitos (5.4%) y dianocitos (2.7%). La presencia de estas alteraciones refleja heterogeneidad morfológica en los eritrocitos de las pacientes con anemia, lo que puede estar relacionado con distintos mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Tabla 1. Distribuciones de la clasificación de anemia en mujeres embarazadas (n = 117).

| Parámetro                         | V.R.      | Dism. | Norm. | Elev. | Dism.(%) | Norm.(%) | Elev.(%) | Media  | Min.  | Máx.  | DE    |
|-----------------------------------|-----------|-------|-------|-------|----------|----------|----------|--------|-------|-------|-------|
| Eritrocitos (10 <sup>9</sup> /μL) | 4.1-5.1   | 61    | 53    | 3     | 52.1     | 45.3     | 2.6      | 4.08   | 1.45  | 5.3   | 0.62  |
| Hemoglobina (g/dL)                | 12.3-15.3 | 67    | 49    | 1     | 57.3     | 41.9     | 0.9      | 11.80  | 4.82  | 15.54 | 2.01  |
| Hematocrito (%)                   | 36-45     | 63    | 50    | 4     | 53.8     | 42.7     | 3.4      | 35.62  | 14.51 | 46.75 | 5.79  |
| VCM (fL)                          | 80-96.1   | 12    | 102   | 3     | 10.3     | 87.2     | 2.6      | 87.38  | 57.71 | 100.1 | 6.46  |
| HCM (pg)                          | 27.5-33.2 | 23    | 92    | 2     | 19.7     | 78.6     | 1.7      | 28.99  | 16.11 | 33.58 | 2.88  |
| CHCM (g/dL)                       | 33.4-35.5 | 69    | 44    | 4     | 59.0     | 37.6     | 3.4      | 33.09  | 27.92 | 36.76 | 1.45  |
| RDW (%)                           | 11.5-14.5 | 32    | 79    | 6     | 27.4     | 67.5     | 5.1      | 12.17  | 9.9   | 15.7  | 1.15  |
| Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)   | 150-450   | 24    | 90    | 3     | 20.5     | 76.9     | 2.6      | 214.71 | 23.89 | 623   | 83.67 |
| Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μL)  | 4.4-11.3  | 4     | 74    | 39    | 3.4      | 63.2     | 33.3     | 10.37  | 2.6   | 21.55 | 3.57  |

Descripción. Presentación de los parámetro hematológicos clasificados en valores disminuidos, normales y elevados, incluyendo medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar), así como valores mínimos y máximos. V.R.= Valor de referencia; Dism.=Disminuido; Norm.=Normal; Elev.=Elevado;

**Figura 4.** Distribución de la cromía eritrocitaria en frotis sanguíneos (n = 37).



Descripción. Distribución de las características de tinción de los eritrocitos, mostrando predominio de normocromía, con presencia de policromasia e hipocromía.

Discusión

El presente estudio observacional transversal identificó una prevalencia de anemia de 31.62% en mujeres embarazadas, de acuerdo con los criterios de la OMS [3]. Este hallazgo indica que aproximadamente una de cada tres participantes presentó algún grado de anemia, lo que representa un problema relevante de salud materna en la población estudiada.

La distribución por severidad mostró un predominio de anemia leve, seguida de anemia moderada y, en menos porción, anemia severa. Este patrón es consistente con lo reportado en diversos estudios realizados en países en desarrollo, donde la anemia durante el embarazo presenta prevalencias que oscilan entre el 17% y 37% [1,2,12].

A nivel nacional, los resultados del presente estudio son concordantes con la evidencia reportada en población mexicana. En particular, se ha documentado que “la anemia en mujeres en edad fértil continúa siendo un problema de salud pública” [13], y que más del 30% de las mujeres mexicanas presentan anemia, con estimaciones cercanas al 34.3% en ciertos grupos poblacionales

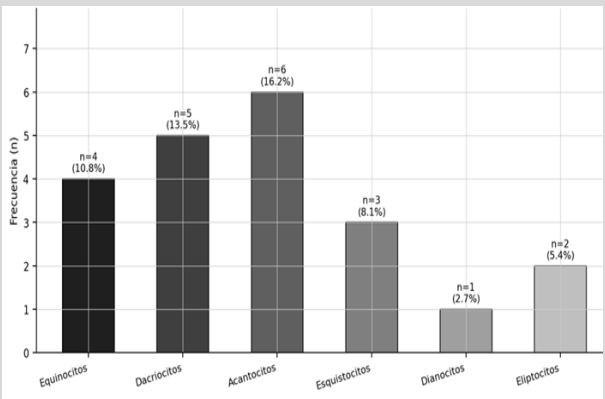
[13]. Estos valores son comparables con la prevalencia observada en este estudio (31.62%), lo que sugiere que los hallazgos obtenidos reflejan una tendencia epidemiológica consistente a nivel nacional. Asimismo, el hecho de que en algunos subgrupos la prevalencia pueda ser aún mayor refuerza la importancia de la vigilancia y el control de esta condición durante el embarazo.

Desde el punto de vista hematológico, los resultados evidenciaron una tendencia hacia valores disminuidos en hemoglobina, hematocrito, eritrocitos y CHCM, lo cual es compatible con alteraciones en la concentración y distribución de hemoglobina en los eritrocitos.

A pesar de ello, los índices eritrocitarios mostraron predominantemente características normocíticas y normocrómicas, lo que sugiere que, en la mayoría de los casos, la anemia podría encontrarse en etapas iniciales o estar asociada a mecanismos multifactoriales más que a un solo tipo específico [12].

El análisis morfológico eritrocitario aportó información complementaria relevante, al evidenciar una diversidad de alteraciones en la forma de los eritrocitos, incluyendo acantocitos, dacriocitos, equinocitos, esquistocitos y eliptocitos. La presencia de estas alteraciones sugiere heterogeneidad en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, que podrían incluir deficiencias nutricionales, procesos

**Figura 5.** Distribución de alteraciones morfológicas eritrocitarias (n = 37).



Descripción. Frecuencia de las principales alteraciones en la forma de los eritrocitos identificadas en el análisis de frotis sanguíneos. Fuente. Elaboración

inflamatorios o alteraciones en la membrana eritrocitaria, lo cual ha sido previamente documentado en estudios similares [2,12].

En términos clínicos, la anemia durante el embarazo se ha asociado con diversas repercusiones tanto para la madre como para el feto. En la madre, puede contribuir a fatiga, disminución de la capacidad funcional y mayor riesgo de complicaciones obstétricas, mientras que en el feto se ha relacionado con bajo peso al nacer, parto prematuro y alteraciones en el desarrollo [1,3]. En este contexto, la persistencia de la anemia como problema de salud pública en México refuerza la necesidad de fortalecer las estrategias de prevención, detección y tratamiento oportuno durante el embarazo [13].

El estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, el análisis morfológico se realizó únicamente en 37 muestras, lo que puede limitar la representatividad de estos hallazgos respecto al total de la población estudiada. Asimismo, el diseño transversal impide establecer relaciones causales entre las alteraciones hematológicas y posibles factores asociados.

Adicionalmente, los datos se obtuvieron a partir de muestras recolectadas en la práctica clínica rutinaria, lo que restringe la disponibilidad de variables clínicas relevantes, como estado nutricional, edad gestacional, suplementación con hierro o presencia de comorbilidades. La ausencia de ajuste por estos factores puede introducir sesgos y limitar la interpretación integral de los resultados.

Otra limitación importante es el periodo relativamente corto de recolección de datos, lo que podría no reflejar variaciones temporales en la prevalencia de anemia. Finalmente, la validez externa del estudio puede estar limitada por las características específicas de la población atendida en la institución, por lo que la generalización a otros contextos debe realizarse con cautela.

A pesar de estas limitaciones, los hallazgos del presente estudio evidencian una proporción considerable de anemia y alteraciones hematológicas relevantes en la población evaluada. La integración del análisis cuantitativo y morfológico permite una caracterización más completa del

estado hematológico, lo que puede contribuir al desarrollo de estrategias de detección temprana e intervención oportuna en mujeres embarazadas.

## Limitaciones

Entre las limitaciones destacan el diseño transversal, el tamaño reducido del subgrupo analizado y la ausencia de variables clínicas relevantes.

## Conclusiones

El presente estudio evidenció una prevalencia de anemia del 31.62% en mujeres en trabajo de parto en fase de latencia, lo que confirma que esta condición continua siendo un problema significativo de la salud materna en el contexto analizado. Este hallazgo es consistente con reportes nacionales que señalan que la anemia en mujeres en edad reproductiva persiste como un problema de salud pública relevante [13], lo que refuerza la validez de los resultados obtenidos.

Desde el punto de vista hematológico, se identificó una tendencia hacia la disminución de parámetros clave como hemoglobina, hematocrito, eritrocito y concentraciones de hemoglobina corpuscular media, lo que evidencia alteraciones en la masa eritrocitaria y en la capacidad del transporte de oxígeno. De manera complementaria, en el análisis morfológico mostró una heterogeneidad en la forma de los eritrocitos, lo que sugiere la participación de mecanismos fisiopatológicos diversos, previamente descritos en la literatura [2].

En el ámbito clínico, estos hallazgos adquieren especial relevancia, ya que la anemia durante el embarazo se ha asociado con desenlaces adversos que afectan a la diada madre-hijo, incluyendo complicaciones obstétricas, bajo peso al nacer y parto prematuro [1,3]. En este sentido, los resultados obtenidos subrayan la importancia de fortalecer el monitoreo hematológico oportuno y la detección temprana de alteraciones durante la gestación.

Asimismo, la concordancia entre la prevalencia observada y los datos reportados a nivel nacional sugieren que los hallazgos del presente estudio reflejan una problemática persistente en el contexto de la salud pública, lo que pone como objetivo la

necesidad de reforzar estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento en mujeres embarazadas [13].

Finalmente, se recomienda que futuras investigaciones incluyan un mayor tamaño de la muestra, diseños longitudinales y la incorporación de variables clínicas relevantes, como estado nutricional, edad gestacional, suplementación con hierro y presencia de comorbilidades, con el fin de comprender de manera más integral los factores y optimizar las intervenciones dirigidas a esta población.

### Agradecimientos

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento al Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", así como al laboratorio clínico de dicha institución, por haberme permitido llevar a cabo la presente investigación, facilitando el acceso a muestras, reactivos y equipo biomédico, elementos esenciales para su desarrollo.

Expreso mi especial gratitud a la Dra. Zamora y a la Dra. Fletes, quienes han sido una constante fuente de inspiración. Su trayectoria académica y de vida, así como su compromiso con la investigación, han influido de manera significativa en mi formación, motivándome a superarme continuamente y a explorar nuevas áreas del conocimiento. Su guía, ejemplo y acompañamiento han sido fundamentales en mi desarrollo profesional y personal.

Asimismo, agradezco profundamente al químico 제이 디 엠, cuyo apoyo y orientación en el ámbito de la investigación clínica fueron esenciales para el fortalecimiento de mis competencias metodológicas y analíticas. Su experiencia y acompañamiento representaron un impulso invaluable en mi crecimiento académico. Aunque hoy ya no se encuentra en este plano, su esencia permanece en cada uno de los aprendizajes que me dejó; nunca me intimidó, por el contrario, me enseñó a comprender, amar y a trascender, incluso más allá de la ausencia.

A todas estas personas, expreso mi respeto, admiración y reconocimiento por su compromiso con la formación de nuevos profesionales y por haber contribuido de manera significativa en mi

camino académico. Cada una de estas experiencias ha fortalecido mi vocación y me ha permitido avanzar, paso a paso, en la construcción de mi proyecto profesional y en la aspiración de integrarme al Sistema Nacional de Investigadores.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno en relación con la presente investigación. El estudio fue desarrollado en el marco del Programa de Verano de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico 2024, sin que mediara financiamiento externo ni intereses financieros, personales o profesionales que pudieran influir en el diseño, desarrollo, análisis, interpretación de los resultados o en la elaboración del manuscrito. Asimismo, las instituciones y colaboradores participantes no ejercieron influencia alguna que comprometiera la objetividad, imparcialidad o integridad del estudio.

### Financiamiento

Los autores declaran que no se contó con financiamiento económico externo para la realización del presente estudio. No obstante, se reconoce el apoyo de la institución civil participante, la cual facilitó insumos y materiales remanentes de investigaciones previas, así como el acceso a equipos biomédicos necesarios para el desarrollo del proyecto.

### Bibliografía

1. Young MF, Oaks BM, Rogers HP, Tandon S, Martorell R, Dewey KG, et al. Maternal low and high hemoglobin concentrations and associations with adverse maternal and infant health outcomes: an updated global systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):264. doi:10.1186/s12884-023-05489-6
2. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-2019 [Internet]. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2019. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/>
3. Organización Mundial de la Salud. Anemia en la atención primaria de salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/>

publications/i/item/9789240066640

4. Serván-Mori E, García-Díaz R, Meneses-Navarro S, Gómez-Dantés O, Cerecero-García D, Castro A, Lozano R. Inequities in the continuum of maternal care in Mexico: trends before and after COVID-19. *Int J Equity Health*. 2025;24:178. doi:10.1186/s12939-025-02470-x.

5. Cohen WR, Friedman EA. The latent phase of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(5 Suppl):S123-S131. doi:10.1016/S0002-9378(22)00308-8.

6. Albarqi MN. Impacto de la atención prenatal en la prevención de resultados neonatales: revisión sistemática y metaanálisis de intervenciones en salud global. *Healthcare (Basel)*. 2025 May 6;13(9):1076. doi: 10.3390/healthcare13091076. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12071573/>

7. Pérez-Mesa M, López-Cepero A, Hernández-Tapia A. Hematología en pacientes adultos: revisión clínica y laboratorio. *Int J Morphol* [Internet]. 2020;38(6):1618-1625. Disponible en: [https://www.scielo.cl/article\\_plus.php?lng=en&pid=S0717-95022020000601618&tlng=en&utm\\_source](https://www.scielo.cl/article_plus.php?lng=en&pid=S0717-95022020000601618&tlng=en&utm_source)

8. Hematology Academy. CELL-DYN RUBY [Internet]. 2021. Disponible en: <https://hematologyacademy.com/wp-content/uploads/2021/04/ADD-00056700-CELL-DYN-RUBY-brochure.pdf?utm>

9. Retamales Castelletto E, Manzo Garay V. Recomendaciones para la tinción de frotis sanguíneos para la lectura del hemograma [Internet]. Santiago de Chile: Instituto de Salud Pública de Chile; 2018 [cited 2026 Apr 1]. Available from: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/RECOMENDACIONES%20PARA%20LA%20TINCI%C3%93N%20DEL%20FROTIS%20SANGU%C3%8DNEO.pdf>

10. Rodak BF, Carr JH. Atlas de hematología clínica. 6th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2023.

11. Cámara de Diputados. Ley General de Salud [Internet]. México: Cámara de Diputados; [citado 25 oct 2025]. Disponible en: <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/>

Reg\_LGS\_MIS.pdf

12. Merck Manual. Anemia en el embarazo [Internet]. Merck Manuals Profesionales; [citado 25 oct 2025]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/abordaje-de-la-mujer-embarazada-y-atenci%C3%B3n-prenatal/anemia-en-el-embarazo?>

13. Shamah-Levy T, Mejía-Rodríguez F, Méndez-Gómez Humarán I, de la Cruz-Góngora V, Mundo-Rosas V, Villalpando-Hernández S, et al. Comportamiento y factores asociados con la anemia en mujeres mexicanas en edad fértil. *Ensanut 2018-19. Salud Publica Mex*. 2020;62(6):767-76. Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11866>



## Polimorfismos genéticos asociados a la respuesta hematológica a Ribavirina

Genetic polymorphisms associated with hematological response to Ribavirin

Carlos Domínguez-Vargas<sup>1</sup>, Gerardo Amaya-Tapia<sup>2,3</sup>, Samantha Jonnue Ramírez-Flores<sup>1</sup>,  
Jesús Eduardo García-Hernández<sup>1</sup>, Ramsés Emiliano Martínez-Hernández<sup>1</sup>, Topacio  
Olivier Andrade-Romo<sup>5</sup>

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.<sup>1</sup>

Servicio de Infectología, Hospital General de Occidente.<sup>2</sup>

Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.<sup>3</sup>

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia.<sup>4</sup>

Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.<sup>5</sup>

### Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

Maureen Yolanda Salas-Isaac  
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio  
Alcalde", Universidad de Guadalajara,  
México.

### \*Correspondencia

Carlos Domínguez Vargas

### Correo:

carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

**Recibido:** 17 de octubre, 2025.

**Aceptado:** 03 de noviembre, 2025.

**Publicado:** 25 de mayo, 2026.

### Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Amaya-Tapia G, Ramírez-Flores SJ, García Hernández JE, Martínez-Hernández RE, Andrade-Romo TO. Polimorfismos genéticos asociados a la respuesta hematológica a Ribavirina. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026; (5):páginas 32-38.

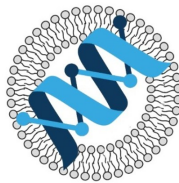
### Resumen

La ribavirina (RBV) es un análogo de nucleósido ampliamente utilizado en el tratamiento de la hepatitis C crónica; sin embargo, su principal limitante terapéutica es la anemia hemolítica inducida por ribavirina (AHIR), cuya variabilidad clínica sugiere una base genética. El objetivo de este trabajo fue analizar las variantes genéticas asociadas con la respuesta hematológica a RBV y describir los mecanismos fisiopatológicos implicados en la AHIR. Se realizó un análisis descriptivo de las asociaciones reportadas en el Genome-Wide Association Studies Catalog (GWAS Catalog, EMBL-EBI) para el rasgo "response to ribavirin" (EFO:GO\_1901559). Se identificaron nueve polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) significativamente asociados con la respuesta a RBV. El SNP rs1127354-A en ITPA mostró un efecto protector robusto ( $p=4 \times 10^{-44}$ ; OR $\approx$ 0.20; IC95%: 0.12–0.33), relacionado con menor acumulación intracelular de metabolitos fosforilados y reducción del daño eritrocitario. Además, variantes en PHRF1, IRF7, ZNF804B, DNAH17, GYPC, RASGRP3 y CYP24A1-PFDN4 mostraron asociaciones variables con susceptibilidad o protección frente a AHIR. No obstante, los estudios disponibles son limitados y predominan en poblaciones asiáticas.

**Palabras clave:** Ribavirina; Anemia hemolítica; Polimorfismo genético; Farmacogenómica; Medicina de precisión.

### Introducción

La ribavirina es un antiviral perteneciente a la clase de análogos de nucleósidos, utilizado en combinación con interferón pegilado y, más recientemente, con antivirales de acción directa para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C [1], así como para infección por el virus sincitial respiratorio en inmunocomprometidos [2] y fiebres hemorrágicas virales. A pesar de su eficacia terapéutica, su uso se asocia con una alta incidencia de efectos adversos, como anemia hemolítica. Este efecto adverso dosis-dependiente limita su tolerancia y puede comprometer la respuesta virológica sostenida; su toxicidad, por la acumulación intracelular de metabolitos fosforilados de ribavirina en eritrocitos, tiene una variabilidad interindividual significativa, lo que sugiere la existencia de un componente genético relevante en la susceptibilidad de cada individuo [3].



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

Ribavirin (RBV) is a nucleoside analogue widely used in antiviral therapy, particularly for chronic hepatitis C. Its major therapeutic limitation is ribavirin-induced hemolytic anemia, whose severity varies among individuals, suggesting a genetic basis. In this context, the objective of the present study was to analyze genetic variants associated with the hematologic response to ribavirin and describe the underlying pathophysiological mechanisms of ribavirin-induced hemolytic anemia.

To achieve this, a descriptive analysis of genetic associations reported in the Genome-Wide Association Studies Catalog (GWAS Catalog, EMBL-EBI) for the trait “response to ribavirin” (EFO:GO\_1901559) was conducted. As a result, nine single nucleotide polymorphisms (SNPs) were significantly associated with response to ribavirin. The rs1127354-A variant in ITPA (inosine triphosphatase) showed a strong protective effect ( $p=4\times 10^{-44}$ ; OR  $\approx 0.20$ ; IC 95% 0.12–0.33) by reducing intracellular accumulation of phosphorylated ribavirin metabolites and erythrocyte damage. In addition, variants in PHRF1, IRF7, ZNF804B, DNAH17, GYPC, RASGRP3, and CYP24A1-PFDN4 were linked to variable susceptibility or protection.

Nevertheless, available GWAS data are limited and predominantly derived from Asian populations, restricting the generalizability of these findings to other ethnic groups.

In conclusion, ribavirin-induced anemia arises from the interplay of metabolic, immunologic, and structural host factors. ITPA and related gene polymorphisms modulate RBV hematologic toxicity, establishing a robust example of pharmacogenomics applied to clinical infectious diseases.

**Keywords:** Ribavirin; Hemolytic Anemia; Genetic Polymorphism; Pharmacogenomics; Precision Medicine .

Los estudios de asociación genómica amplia (Genome-Wide Association Studies; GWAS por sus siglas en inglés) han permitido identificar polimorfismos de un solo nucleótido asociados con la respuesta y toxicidad a este antiviral [4]. Entre los genes más destacados se encuentra ITPA (inosina trifosfatasa), del cual sus variantes confieren protección contra la anemia inducida por ribavirina al reducir la acumulación de inosina trifosfato y otros metabolitos que son tóxicos. También se han descrito asociaciones con genes involucrados en regulación inmune (IRF7), procesamiento de ARN (PHRF1) y función citoesquelética o de transporte intracelular (DNAH17, ZNF804B), los cuales sugieren que podría modular la farmacocinética y/o la farmacodinámica del mismo [4].

El GWAS Catalog, mantenido por el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), constituye una base de datos pública que recopila resultados de estudios GWAS validados, lo que permite explorar de manera sistemática las asociaciones genéticas

relacionadas con respuestas farmacológicas específicas, como en este caso, de la respuesta a ribavirina [5].

La identificación de determinantes genéticos de toxicidad farmacológica es indispensable en la era de la medicina personalizada, especialmente en el tratamiento de infecciones crónicas; comprender la base molecular de la anemia inducida por ribavirina permitiría reducir la morbilidad asociada, contribuyendo a estrategias más seguras y efectivas de manejo antiviral.

Este trabajo tiene como objetivo identificar, caracterizar y analizar las variantes genéticas asociadas con la respuesta a ribavirina que se encuentren reportadas en el GWAS Catalog; a partir de esta información, se busca aportar una visión integradora sobre la base molecular de la variabilidad terapéutica, con potencial aplicación en estrategias de farmacogenómica clínica.

## Métodos

Se realizó un análisis bioinformático descriptivo de datos públicos provenientes de estudios de asociación genómica amplia (Genome-Wide Association Studies, GWAS) relacionados con la respuesta a ribavirina, con el objetivo de identificar y caracterizar variantes genéticas significativamente asociadas con la respuesta terapéutica o con efectos adversos hematológicos, principalmente la anemia hemolítica inducida por ribavirina.

Los datos primarios se obtuvieron del GWAS Catalog, mantenido por el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). La búsqueda se realizó utilizando el término “response to ribavirin” correspondiente al identificador ontológico EFO:GO\_1901559; se incluyeron todas las asociaciones publicadas hasta octubre de 2025.

Se consideraron asociaciones reportadas con significancia  $p < 1 \times 10^{-5}$ , tanto aquellas que alcanzaron el umbral genómico ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) como las asociaciones sugerentes, con el fin de incorporar todos los loci descritos en la literatura reciente. Se incluyeron únicamente estudios GWAS realizados en humanos con datos completos de mapeo génico, valor  $p$ , razón de momios e intervalo de confianza (IC 95%). Se excluyeron estudios experimentales en modelos animales, asociaciones sin respaldo bibliográfico o valores estadísticos incompletos.

Las variables analizadas fueron: identificador del SNP, gen mapeado, valor  $p$ , razón de momios (OR), intervalo de confianza del 95% (IC 95%), fenotipo reportado y estudio de origen. Los datos se descargaron en formato TSV, validados con Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) y dbSNP, y complementados con información de PharmGKB y ClinVar para determinar su relevancia farmacogenética.

Dado que se trabajó exclusivamente con datos públicos y agregados, no se requirió aprobación por comité de ética.

## Resultados

Los polimorfismos encontrados fueron los siguientes:

**ITPA (rs1127354-A, cromosoma 20,  $p = 4 \times 10^{-44}$ ) [4, 6]**

La variante rs1127354-A en el gen ITPA (inosina

trifosfatasa) constituye la asociación más robusta descrita con la respuesta hematológica a ribavirina. Este gen, ubicado en el cromosoma 20q13.33, codifica una enzima citosólica que desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la pureza del acervo de nucleótidos. Su función principal es la hidrólisis de inosina trifosfato (ITP) y desoxiinosina trifosfato (dITP) a sus correspondientes monofosfatos, evitando que se incorporen erróneamente al ADN o ARN durante la replicación y transcripción. Esta actividad se considera parte del sistema de “control de calidad” del metabolismo de purinas. El polimorfismo rs1127354 (C>A) corresponde a una mutación missense que produce un cambio de aminoácido prolina a treonina en la posición 32 (p.Pro32Thr) de la proteína ITPA. Este cambio estructural altera la estabilidad de la proteína y reduce significativamente su actividad enzimática. Los individuos homocigotos para el alelo A y, en menor medida, los heterocigotos, presentan una deficiencia parcial o completa de ITPasa, lo que conduce a una acumulación intracelular de ITP y sus metabolitos [4, 6].

Durante la terapia antiviral, la ribavirina es fosforilada intracelularmente a ribavirina monofosfato (RMP) y ribavirina trifosfato (RTP). Estos metabolitos interfieren con el metabolismo energético del eritrocito y promueven la acumulación de nucleótidos anómalos, produciendo hemólisis oxidativa y depleción de ATP. Sin embargo, en los individuos portadores de rs1127354 -A, la deficiencia de ITPasa impide la conversión eficiente de ITP, generando una vía metabólica alternativa donde el exceso de inosina trifosfato “amortigua” la toxicidad de la ribavirina, ya que compite con los análogos fosforilados de ribavirina por los mismos sitios enzimáticos. En consecuencia, el eritrocito mantiene mejor su integridad energética y sobrevive más tiempo, lo que se traduce en una disminución significativa del riesgo de anemia hemolítica [6-7]. Los portadores del alelo A mostraron una reducción drástica de la incidencia de anemia grave y una mejor adherencia al tratamiento combinado con interferón y ribavirina [6].

Este hallazgo ha sido posteriormente replicado en múltiples poblaciones asiáticas, europeas y latinoamericanas, consolidándose como el marcador farmacogenético más robusto para ribavirina [8].

**PHRF1 (rs4963128, cromosoma 11,  $p = 3 \times 10^{-6}$ , OR = 0.25 [0.13–0.47]) [4, 9]**

La variante rs4963128 se localiza en el gen PHRF1 (PHD and Ring Finger Domain-Containing Protein 1). Este gen está implicado en regulación transcripcional, reparación del ADN y diferenciación celular. Su asociación con una menor probabilidad de desarrollar anemia sugiere que PHRF1 podría modular procesos de apoptosis o estrés oxidativo en eritrocitos expuestos al fármaco [10]. Aunque el mecanismo exacto no se ha esclarecido, el efecto protector (OR = 0.25) apunta a un posible papel modulador indirecto [9].

**IRF7 (rs1131665, cromosoma 11,  $p = 9 \times 10^{-6}$ , OR = 0.26 [0.14–0.49]) [4, 9]**

El gen IRF7 (Interferon Regulatory Factor 7) codifica un factor de transcripción esencial para la activación de interferones tipo I, que es pieza central en la respuesta antiviral [11]. La variante rs1131665 se asocia con una reducción del riesgo de anemia (OR = 0.26), posiblemente al modificar la intensidad de la respuesta inmunitaria frente al tratamiento combinado con interferón y ribavirina. Una modulación más equilibrada de la señalización de interferón podría mitigar la inflamación sistémica y el daño oxidativo eritrocitario, explicando su efecto protector [9].

**ZNF804B (rs7784997 y rs2888659, cromosoma 7,  $p = 2-5 \times 10^{-6}$ , OR = 3.96–4.26 [2.11–8.05]) [4, 9, 12–13]**

Dos variantes independientes en el gen ZNF804B (Zinc Finger Protein 804B) se relacionaron con un riesgo significativamente mayor de desarrollar anemia hemolítica. Este gen, perteneciente a la familia de proteínas de dedos de zinc, actúa como regulador transcripcional en procesos de diferenciación celular y homeostasis hematopoyética [13]. El aumento del riesgo (OR > 3) sugiere que las variantes podrían afectar la expresión de genes eritroides o la resistencia de los eritrocitos al estrés oxidativo inducido por los metabolitos de ribavirina [4, 9].

Estos hallazgos apuntan a ZNF804B como un nuevo locus de riesgo duplicado. La identificación de dos variantes independientes en el mismo gen fortalece la evidencia de que esta región podría albergar

elementos reguladores clave involucrados en la vulnerabilidad eritrocitaria.

**DNAH17 (rs638647, cromosoma 17,  $p = 7 \times 10^{-6}$ , OR = 3.02 [1.8–5.06]) [4, 9, 14]**

La variante rs638647 se encuentra en el gen DNAH17 (Dynein Axonemal Heavy Chain 17), el cual codifica una proteína motora implicada en la dinámica intracelular y el transporte axonemal. Aunque su relación con el metabolismo eritrocitario no es directa, la fuerte asociación sugiere un efecto epifenoménico o regulador sobre genes vecinos. Variantes en DNAH17 pueden alterar la estabilidad de la membrana celular o el tráfico vesicular, aumentando la vulnerabilidad de los eritrocitos al daño metabólico causado por la ribavirina [6, 14].

**GYPC (rs6741425, cromosoma 2,  $p = 3 \times 10^{-6}$ , OR = 0.12 [0.04–0.34]) [4, 9]**

El gen GYPC (Glycophorin C) codifica una proteína estructural fundamental de la membrana eritrocitaria, la cual es responsable de mantener la elasticidad y la resistencia mecánica del glóbulo rojo [15]. La variante rs6741425 confiere un efecto protector potente (OR = 0.12), lo que reduce de manera significativa la probabilidad de anemia hemolítica. Este hallazgo resulta particularmente relevante, pues sugiere que ciertas configuraciones estructurales de la membrana eritrocitaria pueden resistir mejor el estrés osmótico y oxidativo derivado del tratamiento antiviral [4, 9, 16].

**RASGRP3 (rs6543714, cromosoma 2,  $p = 6 \times 10^{-6}$ , OR = 0.24 [0.12–0.47]) [4, 9, 17]**

La variante rs6543714 pertenece al gen RASGRP3 (RAS Guanyl Releasing Protein 3), implicado en la activación de la vía Ras-MAPK y la regulación del equilibrio redox. Su asociación con un menor riesgo de anemia (OR = 0.24) sugiere que la activación de vías de señalización pro-supervivencia o antioxidantes podría proteger a los eritrocitos de la lisis inducida por ribavirina [9, 17].

**CYP24A1 – PFDN4 (rs981047, cromosoma 20,  $p = 2 \times 10^{-6}$ , OR = 4.48 [2.26–8.91]) [4, 9, 18]**

La variante rs981047 se localiza entre los genes CYP24A1 (citocromo P450, familia 24) y PFDN4

(Prefoldin Subunit 4). CYP24A1 participa en el catabolismo de la vitamina D, mientras que PFDN4 actúa como chaperona molecular. La asociación con mayor riesgo de anemia (OR = 4.48) podría explicarse por una alteración en el metabolismo de la vitamina D, la cual regula la eritropoyesis y la homeostasis del hierro [19, 20]. Este hallazgo representa una interacción entre el estado metabólico del individuo y la toxicidad inducida por ribavirina, lo que abre líneas de investigación sobre suplementación o ajustes nutricionales personalizados [9, 18, 20].

## Discusión

El presente análisis integró la evidencia disponible en el Genome-Wide Association Studies Catalog (GWAS Catalog) sobre variantes genéticas asociadas con la respuesta a ribavirina, con el fin de comprender los mecanismos moleculares que explican la anemia hemolítica inducida por este antiviral. En total, se identificaron nueve SNPs distribuidos en diferentes loci genómicos; de ellos, solo rs1127354 en ITPA alcanzó significancia genómica ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ), mientras que los demás presentaron asociaciones sugerentes ( $p$  entre  $10^{-6}$  y  $10^{-5}$ ) que podrían reflejar efectos moduladores, aún no completamente establecidos [6].

Los resultados posicionan a ITPA como el principal determinante genético de la anemia inducida por ribavirina. Diversos estudios han demostrado que la deficiencia parcial de ITPasa, generada por el alelo rs1127354-A, confiere protección frente a la hemólisis, al reducir la acumulación de metabolitos tóxicos de ribavirina en los eritrocitos; esta observación ha sido reproducida en poblaciones europeas, asiáticas y latinoamericanas, confirmando su papel clínicamente relevante [4, 6].

Por otro lado, las asociaciones observadas con PHRF1, IRF7, ZNF804B, RASGRP3, DNAH17, GYPC y CYP24A1-PFDN4 sugieren la existencia de vías complementarias vinculadas a la regulación inmune, el estrés oxidativo y la estabilidad de la membrana eritrocitaria [9, 12-17]. Aunque estos genes no alcanzan el umbral de significancia genómica, su consistencia en distintos estudios respalda la hipótesis de que la anemia inducida por ribavirina es multifactorial, modulada por interacciones variadas entre mecanismos metabólicos, inmunológicos y estructurales del individuo.

Entre las limitaciones de este trabajo destacan el

número reducido de estudios GWAS disponibles y la heterogeneidad étnica de las cohortes originales, predominantemente asiáticas; esto limita la generalización de los resultados a otras poblaciones. Además, los valores de  $p$  no alcanzaron significancia genómica en la mayoría de las asociaciones, por lo que deben considerarse hipótesis generadoras más que asociaciones causales confirmadas.

A pesar de estas limitaciones, la interpretación de los hallazgos coincide con el modelo actual de la farmacogenómica antiviral: la toxicidad y eficacia de los tratamientos no dependen exclusivamente del fármaco ni del virus, sino también de la genética del paciente. La identificación de ITPA y de otros genes moduladores permite avanzar hacia estrategias terapéuticas personalizadas, en las que la genotipificación previa pueda anticipar efectos adversos y optimizar las dosis de ribavirina, sin embargo, el costo económico es elevado.

En términos de validez externa, aunque la extrapolación directa a poblaciones no asiáticas debe realizarse con cautela, los mecanismos metabólicos implicados son universales. Esto sugiere que la relación entre las variantes genéticas y la toxicidad farmacológica es biológicamente generalizable, pero igualmente requiere validación con estudios multicéntricos y multiétnicos.

## Conclusión

El análisis de las nueve variantes genéticas asociadas con la respuesta a ribavirina demuestra que la toxicidad hematológica inducida por este fármaco no es un fenómeno puramente farmacológico, sino que también es el resultado de una interacción compleja entre factores genéticos, metabólicos, inmunológicos y estructurales del huésped. El polimorfismo rs1127354-A en ITPA es el determinante genético más relevante, al conferir protección frente a la anemia hemolítica mediante la alteración del metabolismo de nucleótidos en los eritrocitos.

Las variantes adicionales identificadas en genes como PHRF1, IRF7, GYPC, RASGRP3, DNAH17, ZNF804B y CYP24A1-PFDN4 amplían la comprensión del fenómeno, al implicar vías que integran la regulación transcripcional, la respuesta inmune al interferón y la integridad de la membrana eritrocitaria. Este conjunto de loci describe un panorama en el que la susceptibilidad a los efectos adversos del tratamiento antiviral está determinada

por la arquitectura genética individual, más que por la farmacocinética del fármaco en sí.

Estos hallazgos son relevantes en el contexto de la hepatitis C crónica, que es una enfermedad de alta carga global que ha sido históricamente tratada con combinaciones que incluyen ribavirina. La identificación de biomarcadores genéticos permite anticipar la toxicidad hematológica y personalizar la terapia antiviral, mejorando los desenlaces clínicos.

Comprender la interacción entre los antivirales y el metabolismo celular del huésped nos reafirma que la eficacia terapéutica depende no solo de la inhibición directa del virus, sino también de la tolerancia fisiológica y genética del individuo.

A pesar de los avances en la farmacogenómica de la ribavirina, aún existen áreas críticas de investigación que requieren mayor exploración. Los loci recientemente identificados (ZNF804B, PHRF1, RASGRP3, DNAH17, GYPC, CYP24A1-PFDN4) necesitan validación funcional para confirmar su papel en la respuesta hematológica y metabólica al fármaco. El uso de modelos celulares, edición génica y estudios multi-ómicos (transcriptómica, proteómica y metabolómica) permitirá comprender los mecanismos moleculares que subyacen a estas asociaciones. También se necesitan estudios poblacionales en Latinoamérica y otras regiones subrepresentadas para evaluar la frecuencia y el impacto clínico de las variantes protectoras o de riesgo, integrando estos marcadores en guías locales de manejo.

### Conflicto de intereses

Los autores no declararon conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Gerardo Amaya Tapia y a la Dra. Topacio Olivier Andrade Romo por su apoyo para la elaboración de este manuscrito.

### Bibliografía

1. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Ribavirin. 2025 Aug 15. PMID: 29999673.
2. Tejada S, Martínez-Reviejo R, Karakoc HN, Peña-López Y, Manuel O, Rello J. Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory

Syncytial Virus-Related Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2022 Sep;39(9):4037-4051. doi: 10.1007/s12325-022-02256-5. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35876973.

3. Nomura, Hideyuki, et al. "Factors contributing to ribavirin-induced anemia." *Journal of gastroenterology and hepatology* 19.11 (2004): 1312-1317.
4. European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI); National Human Genome Research Institute (NHGRI). GWAS Catalog – Trait: response to ribavirin [Internet]. Hinxton (UK): EMBL-EBI; 2025 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: [https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/GO\\_1901559](https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/GO_1901559)
5. Sollis, Elliot, et al. "The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource." *Nucleic acids research* 51.D1 (2023): D977-D985.
6. Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Kubo M, Tsunoda T, Hayes CN, Kumada H, Nakamura Y, Chayama K. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy--a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1190-7. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.071. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20637204.
7. Ma Z, Sun Y, Du P, Li X. Association between inosine triphosphatase rs1127354 polymorphisms and ribavirin-induced anaemia and outcome in hepatitis C virus-infected patients: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Dec;45(6):1218-1227. doi: 10.1111/jcpt.13232. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32735044.
8. Ranasinghe P, Liyanage C, Sirisena N, Liyanage S, Priyadarshani CDN, Hendalage DPB, Dissanayake VHW. Frequency of pharmacogenomic variants affecting safety and efficacy of immunomodulators and biologics in a South Asian population from Sri Lanka. *Hum Genomics.* 2024 Sep 27;18(1):107. doi: 10.1186/s40246-024-00674-w. PMID: 39334333; PMCID: PMC11438298.
9. Lin JJ, Loucks CM, Trueman JN, Drögemöller BI, Wright GEB, Yoshida EM, Ford JA, Lee SS, Kim RB, Al-Judaibi B, Schwarz UI, Ramji A, Tam E, Ross CJ, Carleton BC. Novel variant in

- glycophorin c gene protects against ribavirin-induced anemia during chronic hepatitis C treatment. *Biomed Pharmacother.* 2021 Nov;143:112195. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112195. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34562771.
10. Chang, C. F., et al. "PHRF1 promotes genome integrity by modulating non-homologous end-joining." *Cell Death & Disease* 6.4 (2015): e1716-e1716.
11. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. IRF7 – Interferon Regulatory Factor 7; OMIM #605047 [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; c1966–2025 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/605047>
12. National Center for Biotechnology Information (NCBI). ZNF804B zinc finger protein 804B [Homo sapiens (human)] – Gene ID: 219578 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); updated 2025 Aug 19 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/219578>
13. Chapman, Ria M., et al. "Convergent evidence that ZNF804A is a regulator of pre-messenger RNA processing and gene expression." *Schizophrenia bulletin* 45.6 (2019): 1267-1278.
14. Open Targets Platform. DNAH17 – dynein axonemal heavy chain 17 [Internet]. Cambridge (UK): European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) & Wellcome Sanger Institute; c2014–2025 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: <https://platform.opentargets.org/target/ENSG00000187775>
15. National Center for Biotechnology Information (NCBI). GYPC glycophorin C (Gerbich blood group) [Homo sapiens (human)] – Gene ID: 2995 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); updated 2025 Aug 19 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2995>
16. Lin, Jennifer Jae. The pharmacogenomics of hepatitis C: optimizing effectiveness and safety on treatment. Diss. University of British Columbia, 2021.
17. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. RASGRP3 – RAS guanyl nucleotide-releasing protein 3; OMIM #609531 [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; c1966–2025 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/609531>
18. Ensembl Genome Browser, European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) & Wellcome Sanger Institute. Variant: rs981047 [Internet]. Hinxton (UK): EMBL-EBI; release 111, 2025 [citado 2025 Oct 16]. Disponible en: [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?r=20:54204561-54205561;v=rs981047;vdb=variation;vf=1054565580](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=20:54204561-54205561;v=rs981047;vdb=variation;vf=1054565580)
19. Fan, Hao-zhi, et al. "CYP24A1 genetic variants in the vitamin D metabolic pathway are involved in the outcomes of hepatitis C virus infection among high-risk Chinese population." *International Journal of Infectious Diseases* 84 (2019): 80-88.
20. Ravid, Amiram, et al. "25-Hydroxyvitamin D inhibits hepatitis C virus production in hepatocellular carcinoma cell line by a vitamin D receptor-independent mechanism." *International journal of molecular sciences* 20.9 (2019): 2367.



## TAOK3 como gen candidato en la respuesta a morfina: evidencia del GWAS Catalog

### TAOK3 as a Pharmacogenomic Candidate in Morphine Response: Evidence from the GWAS Catalog

#### Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

#### \*Correspondencia

Carlos Domínguez-Vargas

#### Correo:

carlos.dominguez2546@alumnos.udg  
.mx

Recibido: 24 de octubre, 2025.

Aceptado: 26 de noviembre, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

#### Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Peña-Durán E, Cortés-Peña F, García-Hernández JE, Ramírez-Flores SJ, Sánchez-Peña B, González-Reyes UM, Martínez-Hernández RE, Saldaña-Cruz AM. TAOK3 como gen candidato en la respuesta a morfina: evidencia del GWAS Catalog: Estudio observacional. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 39-43.

Carlos Domínguez-Vargas<sup>1</sup>, Emiliano Peña-Durán<sup>2</sup>, Filiberto Cortés-Peña<sup>3</sup>, Jesús Eduardo García-Hernández<sup>1</sup>, Samantha Jonnue Ramírez-Flores<sup>1</sup>, Barbarita Sánchez-Peña<sup>4</sup>, Ulises Moisés González-Reyes<sup>5</sup>, Ramsés Emiliano Martínez-Hernández<sup>6</sup>, Ana Miriam Saldaña-Cruz<sup>7</sup>.

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara .<sup>1</sup>

Instituto de Investigaciones en Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>2</sup>

Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara. <sup>3</sup>

Licenciatura en Cirujano Dentista, Facultad de Odontología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. <sup>4</sup>

Licenciatura en Enfermería, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>5</sup>

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. <sup>6</sup>

Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>7</sup>

### Resumen

La variabilidad interindividual en la respuesta analgésica a la morfina se ha vinculado con factores genéticos, y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) permiten identificar loci relacionados con la sensibilidad o el requerimiento de dosis. Este trabajo evaluó la evidencia que posiciona al gen TAOK3 como candidato en la respuesta a morfina, a partir de datos del GWAS Catalog y su relevancia biológica y farmacogenómica. Se realizó un análisis secundario filtrando asociaciones del término GO:0043278 y extrayendo información clave como población, variantes, valores p y efectos. Se identificó un único estudio que reportó la variante rs795484-A en TAOK3 (12q24.23), asociada con mayor requerimiento de morfina en pacientes pediátricos de ascendencia europea ( $\beta=16.1$ ;  $p=3 \times 10^{-7}$ ). Aunque no alcanzó significancia genómica, constituye una señal sugerente con replicación interna. La evidencia es limitada por la existencia de un solo estudio y la variabilidad poblacional. En conclusión, TAOK3 es un candidato prometedor que requiere validación adicional.

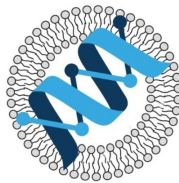
**Palabras clave:** Morfina; Analgésicos opioides; Polimorfismo genético; Genómica; Receptores opioides

### Introducción

Los opioides son ampliamente utilizados para el manejo del dolor. La analgesia con morfina presenta marcada variabilidad interindividual, con diferencias atribuibles a edad, sexo, peso, metabolismo hepático, exposición previa y determinantes genéticos [1]. La identificación de variantes asociadas a la respuesta analgésica tiene implicaciones clínicas en la dosificación personalizada y la farmacogenómica de opioides.

El término "response to morphine" (GO:0043278) del Gene Ontology agrupa procesos biológicos modulados por la exposición al fármaco. Los estudios GWAS (Genome-Wide Association Studies) permiten explorar asociaciones no dirigidas entre millones de variantes de nucleótido único (SNP) y fenotipos complejos.

El presente estudio tuvo como objetivo identificar las variantes genéticas reportadas en el GWAS Catalog asociadas con GO:0043278 y analizar su relevancia estadística y biológica, empleando un diseño observacional descriptivo de análisis secundario.



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

Interindividual variability in analgesic response to morphine has been linked to genetic factors, and genome-wide association studies (GWAS) enable the identification of loci associated with opioid sensitivity and dose requirements. This study evaluated the evidence supporting TAOK3 as a candidate gene for morphine response using data from the GWAS Catalog, while also examining its biological and pharmacogenomic relevance. A secondary analysis was conducted by filtering associations annotated under GO:0043278 and extracting key variables, including population, sample size, SNPs, p-values, and effect sizes. Only one GWAS study was identified, reporting the rs795484-A variant in TAOK3 (12q24.23), associated with increased morphine dose requirements in pediatric patients of European ancestry ( $\beta=16.1$ ;  $p=3\times 10^{-7}$ ). Although this association did not reach genome-wide significance, it represents a suggestive signal with internal replication. Evidence remains limited due to the availability of a single study and population variability. Overall, TAOK3 is a promising candidate requiring further

**Palabras clave:** Morphine; Opioid Analgesics; Genetic Polymorphism; Genomics; Opioid Receptors

Aunque múltiples genes han sido implicados en la farmacogenómica de opioides mediante estudios de genes candidatos, la evidencia derivada de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) sigue siendo limitada. En este contexto, el gen TAOK3 ha emergido como un posible candidato asociado con la variabilidad en el requerimiento de morfina y la respuesta analgésica, particularmente en población pediátrica, lo que justifica un análisis enfocado en su relevancia genética y biológica.

## Métodos

Se realizó un análisis secundario del GWAS Catalog (National Human Genome Research Institute [NHGRI] y European Bioinformatics Institute [EBI]), utilizando la versión disponible al 8 de octubre de 2025. La búsqueda se llevó a cabo mediante el término ontológico "response to morphine" (GO:0043278), complementado con términos relacionados como "opioid response" y "analgesic response" con el fin de asegurar la exhaustividad de los resultados. La consulta se realizó a través de la interfaz web oficial (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Se incluyeron todas las entradas con valores p reportados, gen mapeado y coordenadas genómicas. De cada asociación, se

extrajeron las variables reportadas en la base de datos: autor, año, población, tamaño muestral, SNP, alelo de riesgo, frecuencia, valor p, OR/Beta, intervalo de confianza (IC 95%), gen mapeado, y plataforma de genotipado.

Se consideró significancia a nivel genómico  $p<5\times 10^{-8}$  y señal sugerente  $p<1\times 10^{-6}$ , de acuerdo con los umbrales comúnmente utilizados en estudios GWAS.

## Resultados

Solo un estudio GWAS cumplió con los criterios de inclusión, en el cual se identificó una variante intrónica en el gen TAOK3 asociada con la respuesta a morfina: Cook-Sather et al. (2014) [2, 3]. En éste, se identificó la variante rs795484-A, ubicada en el intrón del gen TAOK3 (12q24.23), con  $\beta=16.1$  y  $p=3\times 10^{-7}$ , frecuencia del alelo de riesgo 0.34; se observa en población europea. El estudio incluyó 277 europeos + 241 afroamericanos en el análisis inicial y replicó en 75 europeos + 70 afroamericanos.

La asociación no alcanzó el umbral de significancia genómica ( $5\times 10^{-8}$ ), pero se considera sugerente. Cabe resaltar que no se encontraron asociaciones adicionales con  $p<1\times 10^{-6}$ .

Tabla 1. Evidencia GWAS que respalda la asociación del gen *TAOK3* con la respuesta a morfina (GO:0043278) [3]

| SNP      | Gen mapeado | Alelo de riesgo | β    | p                  | Frecuencia | Cohorte | Significancia   |
|----------|-------------|-----------------|------|--------------------|------------|---------|-----------------|
| rs795484 | TAOK3       | A               | 16.1 | 3×10 <sup>-7</sup> | 0.34       | EA      | Señal sugerente |

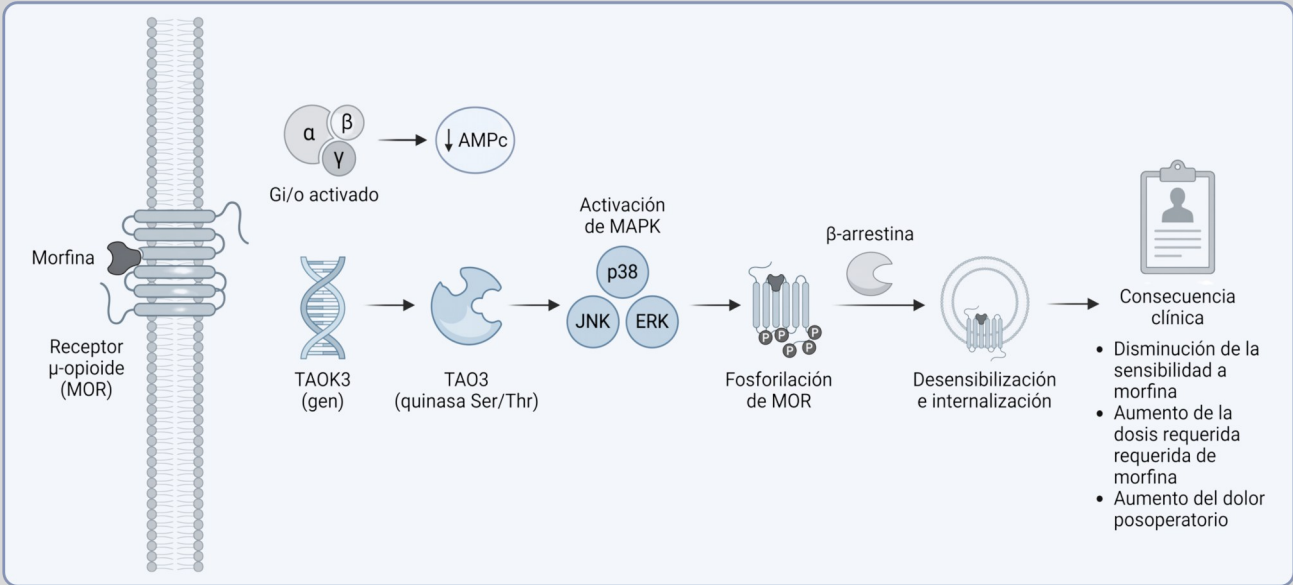
Discusión

El presente análisis destaca al gen *TAOK3* como el único gen identificado mediante estudios GWAS asociado con la respuesta a morfina. Este hallazgo resalta su relevancia como candidato farmacogenómico en un campo donde predominan estudios de genes candidatos con resultados heterogéneos.

Esta asociación sugerente entre la variante rs795484 y la respuesta a morfina, localizada en *TAOK3*, gen

que codifica una proteína serina/treonina quinasa que está implicada en vías de señalización del dolor y plasticidad neuronal [2]. Hay estudios funcionales previos sugieren que polimorfismos en *TAOK3* podrían influir en la sensibilidad opioide mediante la modulación de receptores  $\mu$  y vías de fosforilación intracelular, como se muestra en la Figura 1 [2-5]. Los resultados son coherentes con reportes que vinculan *TAOK3* a fenotipos de dolor postoperatorio, reforzando su papel como candidato farmacogenómico [3]

Figura 1. Mecanismo propuesto de *TAOK3* en la modulación de la respuesta analgésica a morfina



La morfina ejerce su efecto analgésico mediante la activación del receptor  $\mu$ -opioide (MOR) en la membrana postsináptica, acoplado a proteínas Gi/o, lo que conduce a la inhibición de la adenilato ciclasa y la disminución de los niveles intracelulares de AMPc. El gen *TAOK3* codifica la quinasa serina/treonina TAO3, la cual puede activar vías de señalización intracelular del sistema MAPK, incluyendo p38, JNK y ERK. Estas vías participan en la fosforilación del MOR, promoviendo el reclutamiento de  $\beta$ -arrestina, la desensibilización del receptor y su internalización. Variantes genéticas en *TAOK3* podrían modificar estos procesos de señalización, alterando la sensibilidad a la morfina y condicionando un mayor requerimiento de dosis y mayor intensidad de dolor postoperatorio. Creado en BioRender. Peña, E. (2026) <https://BioRender.com/actkyt4>

El análisis secundario del término GO:0043278 (response to morphine) en el GWAS Catalog identificó un único estudio que reporta una asociación sugerente entre variantes intrónicas del gen TAOK3 (principalmente rs795484-A y rs1277441) y mayor requerimiento de dosis de morfina en niños sometidos a adenoamigdalectomía [3]

En la cohorte europea cada alelo menor incrementó la dosis total de morfina en aproximadamente 11%, con un modelo aditivo claro, mientras que en afroamericanos la señal fue más débil y sin replicación significativa. Además, los portadores del alelo de riesgo presentaron mayor intensidad de dolor postoperatorio ( $\geq 7/10$ ) en ambas poblaciones, lo que sugiere un fenotipo de menor sensibilidad a la morfina [3]. Estos hallazgos fueron replicados internamente y mostraron una magnitud de efecto comparable a la descrita para el polimorfismo OPRM1 A118G (rs1799971), aunque sin alcanzar el umbral genómico de  $p < 5 \times 10^{-8}$  [3]

### Possible plausibilidad biológica del gen TAOK3

El gen TAOK3 (por sus sigas en inglés: thousand-and-one amino acid kinase 3) codifica la quinasa serina/treonina TAOK3, perteneciente a la familia Ste20/MAP3K, capaz de activar las vías p38, JNK y ERK1/2 del sistema MAPK [5], las cuales intervienen en la transducción del dolor, la plasticidad sináptica y la tolerancia a opioides. La TAOK3 comparte dominio funcional con otras quinasas moduladoras de analgesia, como las PKC [3, 5, 6]

El receptor  $\mu$ -opioide posee más de quince residuos de serina/treonina accesibles a fosforilación; la fosforilación multisite-dependiente del motivo 375STANT379 y la jerárquica de los treoninas adyacentes son críticas para la desensibilización, endocitosis y señalización sesgada del MOR [7]. Variantes de TAOK3 podrían modificar el patrón de fosforilación de estos receptores, alterando su regulación por  $\beta$ -arrestina y produciendo fenotipos de resistencia analgésica. Además, la activación del mismo modula varias vías MAPK que podrían ser reguladas por TAOK3, lo que respalda la plausibilidad funcional de la asociación [3-8]

### Comparación con otras evidencias farmacogenómicas

La literatura previa identifica a OPRM1, COMT, UGT2B7 y ABCB1 como los genes más consistentemente asociados con la variabilidad en analgesia opioide. No obstante, los tamaños de efecto suelen ser modestos y dependientes de la etnia. [8-12]

En el caso de OPRM1 (receptor  $\mu$ -opioide 1), la variante A118G (rs1799971) es la más estudiada y se reporta que suelen requerir dosis más altas de morfina por presentar una menor respuesta analgésica, tanto en adultos como en niños [8, 9]. En COMT (catecol-O-metiltransferasa), la variante Val158Met (rs4680) se asocia con diferencias en la sensibilidad al dolor y en la dosis de morfina necesaria, aunque los efectos pueden ser modestos o variables según la población [10, 11]. En ABCB1 (MDR1, transportador P-gp), las variantes C3435T (rs1045642) y C1236T (rs1128503) pueden influir en la biodisponibilidad cerebral de la morfina y su eficacia, aunque también los resultados son inconsistentes entre estudios y poblaciones [9, 12]

### Limitaciones del estudio

Las limitaciones incluyen principalmente la disponibilidad de un solo estudio GWAS incluso sin la inclusión de filtros, la definición variable del fenotipo (dosis analgésica pediátrica específica y variable), la posible heterogeneidad étnica y la falta de validación experimental.

### Conclusión

El presente estudio identifica al gen TAOK3 como un candidato relevante en la variabilidad de la respuesta a morfina, basado en evidencia derivada de estudios GWAS. Aunque la asociación observada no alcanza significancia a nivel genómico, su plausibilidad biológica y consistencia interna respaldan su potencial papel como biomarcador en farmacogenómica de opioides. No obstante, la evidencia actual es limitada y se requieren estudios replicativos en distintas poblaciones, así como investigaciones funcionales que permitan confirmar su implicación en los mecanismos de analgesia mediada por opioides.

### Conflicto de intereses

Los autores no declararon conflicto de intereses.

## Financiamiento

No se contó con financiamiento.

## Bibliografía

- Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E. Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2024 Sep 26 [cited 2025 Oct 17]. Available from: <https://www.uptodate.com>
- National Human Genome Research Institute; European Bioinformatics Institute. GWAS Catalog – Trait: response to morphine (GO\_0043278) [Internet]. Hinxton (UK): EMBL-EBI; 2025 [cited 2025 Oct 17]. Available from: [https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/GO\\_0043278](https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/GO_0043278)
- Cook-Sather SD, Li J, Goebel TK, Sussman EM, Rehman MA, Hakonarson H. TAOK3, a novel genome-wide association study locus associated with morphine requirement and postoperative pain in a retrospective pediatric day surgery population. *Pain*. 2014 Sep;155(9):1773-1783. doi: 10.1016/j.pain.2014.05.032. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24909733; PMCID: PMC4157963.
- Gutteridge T, Kumaran M, Ghosh S, Fainsinger R, Klepstad P, Tarumi Y, Damaraju S, Baracos VE. Single-Nucleotide Polymorphisms in TAOK3 Are Associated With High Opioid Requirement for Pain Management in Patients With Advanced Cancer Admitted to a Tertiary Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage*. 2018 Oct;56(4):560-566. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.07.011. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30031856.
- Li J, Wei Z, Zhang J, Hakonarson H, Cook-Sather SD. Candidate gene analyses for acute pain and morphine analgesia after pediatric day surgery: African American versus European Caucasian ancestry and dose prediction limits. *Pharmacogenomics J*. 2019 Dec;19(6):570-581. doi: 10.1038/s41397-019-0074-4. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30760877; PMCID: PMC6693985.
- Cook-Sather SD, Li J, Hakonarson H. Pain versus analgesia: TAOK3 as a pharmacogene. *Pain*. 2017 Aug;158(8):1622-1623. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000946. PMID: 28715357; PMCID: PMC5533294.
- Angst MS, Phillips NG, Drover DR, Tingle M, Ray A, Swan GE, Lazzeroni LC, Clark DJ. Pain sensitivity and opioid analgesia: a pharmacogenomic twin study. *Pain*. 2012 Jul;153(7):1397-1409. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.022. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22444188; PMCID: PMC3377769.
- Lee MG, Kim HJ, Lee KH, Choi YS. The Influence of Genotype Polymorphism on Morphine Analgesic Effect for Postoperative Pain in Children. *Korean J Pain*. 2016 Jan;29(1):34-9. doi: 10.3344/kjp.2016.29.1.34. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26839669; PMCID: PMC4731550.
- Ofoegbu A, B Ettienne E. Pharmacogenomics and Morphine. *J Clin Pharmacol*. 2021 Sep;61(9):1149-1155. doi: 10.1002/jcph.1873. Epub 2021 Jun 16. Erratum in: *J Clin Pharmacol*. 2023 Jun;63(6):747. doi: 10.1002/jcph.2234. PMID: 33847389; PMCID: PMC8453761.
- Rakvåg TT, Ross JR, Sato H, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Genetic Variation in the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene and Morphine Requirements in Cancer Patients with Pain. *Molecular Pain*. 2008;4. doi:10.1186/1744-8069-4-64
- Vieira CMP, Fragoso RM, Pereira D, Medeiros R. Pain polymorphisms and opioids: An evidence based review. *Mol Med Rep*. 2019 Mar;19(3):1423-1434. doi: 10.3892/mmr.2018.9792. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30592275; PMCID: PMC6390004.
- Elgendy HM, Ibrahim SM, Bader L, Mohammad RA, Ali ZO, Bejaoui MBA, Hilani M, Ismail H, Elewa HF. Genetic Factors Associated with Morphine Consumption in Women Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective Cohort Study. *J Pain Res*. 2023;16:2407-2417

**Editado por:**

Diego Navarro Espinosa

Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

**\*Correspondencia**

Carlos Domínguez-Vargas

**Correo:**

Carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

**Recibido:** 25 de octubre, 2025.

**Aceptado:** 27 de octubre, 2025.

**Publicado:** 25 de mayo, 2026.

**Cómo citar este artículo:**

Domínguez-Vargas C, Chávez-Ramírez A, Domínguez-Vargas K, Ramírez-Flores SJ, Pérez-Castellón MC, Álvarez-Dávalos CM, Márquez-González DJ, Robles-Loera DM, Saldaña-Cruz AM, Martínez-Hernández RM. Aplicación de modelos estadísticos y de machine learning para estimar riesgo de enfermedad cardiovascular. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 44-52.

# Aplicación de modelos estadísticos y de machine learning para estimar riesgo de enfermedad cardiovascular

## Traditional Risk Factors and Machine Learning Approaches for Cardiovascular Disease Prediction

Carlos Domínguez-Vargas<sup>1</sup>, Alejandro Chávez-Ramírez<sup>2</sup>, Karen Domínguez-Vargas<sup>3</sup>, Samantha Jonnue Ramírez-Flores<sup>1</sup>, Miranda Citlali Pérez-Castellón<sup>1</sup>, Carina Mariel Álvarez-Dávalos<sup>1</sup>, Dante Joel Márquez-González<sup>1</sup>, Diana Margarita Robles-Loera<sup>1</sup>, Ana Miriam Saldaña-Cruz<sup>4</sup>, Ramsés Emiliano Martínez-Hernández<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS).

<sup>2</sup> Ingeniería en Sistemas Computacionales, Instituto Tecnológico de Morelia, Tecnológico Nacional de México (TecNM).

<sup>3</sup> Ingeniería informática, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingeniería (CUCI).

<sup>4</sup> Departamento de Fisiología, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS).

<sup>5</sup> Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez".

## Resumen

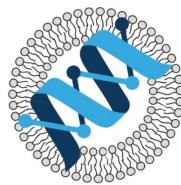
Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad en el mundo, y aunque existen escalas clásicas de predicción de riesgo, como Framingham, su utilidad puede variar según la población estudiada. En este estudio se evaluó el desempeño de dos modelos predictivos basados en aprendizaje automático —regresión logística y Random Forest— utilizando una base de datos abierta de Kaggle con 68,731 registros depurados. Se generaron variables derivadas, como edad e índice de masa corporal, y los modelos fueron entrenados y evaluados mediante métricas como AUC, exactitud, sensibilidad, especificidad y F1 score. La regresión logística presentó mejor rendimiento global (AUC de 0.798), mientras que Random Forest mostró mayor sensibilidad (AUC de 0.780). Los principales factores asociados al riesgo cardiovascular fueron la presión arterial sistólica, la edad, el colesterol y la adiposidad, mientras que la actividad física tuvo un efecto protector leve. Estos resultados sugieren que modelos accesibles y reproducibles pueden ofrecer alternativas útiles para la estratificación del riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** Enfermedades cardiovasculares; Factores de riesgo; Aprendizaje automático; Regresión logística; Modelos estadísticos; Predicción

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel global, representando aproximadamente 17.9 millones de muertes cada año, según datos de la Organización Mundial de la Salud [1]. Diversos factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad y sedentarismo han sido identificados como determinantes clave en el desarrollo de estas patologías [2,3]. Históricamente, modelos clínicos como el score de Framingham han sido utilizados para predecir el riesgo cardiovascular [4]; sin embargo, su aplicabilidad se ha visto limitada por el tipo de población para la que fueron diseñados y por la necesidad de variables clínicas no siempre disponibles en la práctica cotidiana [4,5].

En años recientes, el uso de métodos de aprendizaje automático (machine learning, ML) para la predicción del riesgo cardiovascular ha aumentado de forma considerable, particularmente en modelos entrenados con variables clínicas rutinarias y bases de datos de gran escala. Estudios previos han demostrado que algoritmos como Random Forest, redes neuronales y otros enfoques no lineales pueden alcanzar un desempeño comparable, e incluso superior en algunos escenarios, a los modelos tradicionales [6,7]. No obstante, la ganancia predictiva de estos métodos suele depender del conjunto de



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS/UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

La válvula aórtica cuatricúspide es una anomalía congénita extremadamente rara caracterizada por la presencia de cuatro valvas aórticas en lugar de las tres habituales. Su diagnóstico suele realizarse de forma incidental durante estudios de imagen solicitados por otras causas. Se presenta el caso de un hombre de 48 años con antecedentes de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección severamente reducida (15%), hospitalizado por evisceración posoperatoria tras cirugía por diverticulitis complicada. Durante su estancia desarrolló insuficiencia cardiaca aguda descompensada. El ecocardiograma transtorácico identificó incidentalmente una válvula aórtica cuatricúspide con insuficiencia aórtica moderada, dilatación ventricular izquierda severa e insuficiencia mitral y tricuspídea significativas. Además, presentó lesión renal aguda y alteraciones electrolíticas. El manejo incluyó diuréticos intravenosos, inicio de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y un inhibidor SGLT2, así como corrección hidroelectrolítica, resaltando la importancia del diagnóstico ecocardiográfico integral y del abordaje multidisciplinario.

**Keywords:** Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Machine Learning; Logistic Models; Statistical Models; Predictive Value of Tests

variables disponibles, de la estrategia de validación empleada y, de forma crítica, de la calibración del modelo para estimar riesgos clínicamente interpretables. Asimismo, la heterogeneidad poblacional y la ausencia de validación externa limitan con frecuencia la generalización y la aplicabilidad clínica real de estos enfoques.

El acceso a bases de datos abiertas y de libre uso permite evaluar y validar los factores de riesgo clásicos en poblaciones más amplias, así como aplicar metodologías modernas de análisis predictivo bajo principios de reproducibilidad y transparencia. Más allá de la novedad algorítmica, este enfoque resulta especialmente relevante para estimar el rendimiento alcanzable con variables básicas ampliamente disponibles, discutir el equilibrio entre interpretabilidad y desempeño, y explorar la utilidad clínica de métricas operativas como el ajuste del umbral de decisión. Esta combinación de enfoques epidemiológicos y computacionales puede facilitar el desarrollo de herramientas de estratificación de riesgo adaptables a diversos contextos, especialmente en regiones con recursos limitados.

El objetivo de este estudio transversal fue identificar los factores de riesgo más relevantes para la predicción de ECV en un dataset de acceso abierto, mediante la comparación del desempeño de un

modelo estadístico clásico (regresión logística) y un algoritmo de aprendizaje automático (Random Forest). La hipótesis de trabajo plantea que los factores tradicionales continúan siendo altamente relevantes en modelos predictivos actuales y que el uso de métodos de ML puede mejorar el rendimiento discriminativo de forma marginal, sin sacrificar la interpretabilidad clínica.

## Métodos

### Diseño del estudio y fuente de datos

Se llevó a cabo un estudio transversal de análisis secundario basado en el Cardiovascular Disease Dataset, un conjunto de datos de acceso abierto disponible públicamente en la plataforma Kaggle [8]. El dataset comprende información de más de 70,000 registros de adultos mayores de 18 años, recopilados a partir de mediciones clínicas básicas, características demográficas y variables de estilo de vida. Al tratarse de un análisis de datos anonimizados y de libre acceso, el estudio no requirió aprobación por un comité de ética ni consentimiento informado adicional.

### Participantes y criterios de inclusión/exclusión

Se incluyeron todos los registros con datos completos y valores plausibles desde el punto de vista clínico. Se excluyeron aquellos con valores

extremos o erróneos, definidos a priori con base en rangos fisiológicos aceptados, tales como tallas menores a 120 cm, presiones arteriales sistólicas mayores a 250 mmHg o presiones diastólicas menores a 30 mmHg. Tras el proceso de limpieza y control de calidad de los datos, la muestra final consistió en 68,731 individuos. El dataset no presentó valores faltantes, por lo que no fue necesario realizar imputación de datos.

### Variables y medidas

La variable de desenlace fue la presencia de enfermedad cardiovascular (cardio: 1 = con ECV, 0 = sin ECV). Las variables predictoras incluidas correspondieron a todas las variables clínicas y demográficas disponibles en el dataset con relevancia epidemiológica documentada para el riesgo cardiovascular, sin aplicar métodos automáticos de selección de variables, con el objetivo de preservar la interpretabilidad clínica de los modelos.

Las variables predictoras se agruparon en:

- ◊ Demográficas: edad (transformada a años), sexo.
- ◊ Antropométricas: talla, peso, índice de masa corporal (IMC).
- ◊ Clínicas: presión arterial sistólica (ap\_hi), presión arterial diastólica (ap\_lo).
- ◊ Bioquímicas ordinales: colesterol y glucosa (clasificadas como normal, por arriba de lo normal y muy por arriba de lo normal).
- ◊ Estilo de vida: tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física.

La edad fue transformada de días a años y el índice de masa corporal se calculó a partir del peso y la talla debido a su mayor interpretabilidad clínica y uso estandarizado en la evaluación del riesgo cardiovascular. Las transformaciones se realizaron mediante las siguientes fórmulas:  $\text{age\_years} = \text{age} / 365.25$  y  $\text{bmi} = \text{weight} / (\text{height}/100)^2$

Las variables continuas fueron estandarizadas cuando fue necesario para el entrenamiento de los modelos, particularmente en la regresión logística, con el fin de asegurar comparabilidad entre coeficientes y estabilidad numérica. Todas las transformaciones y procedimientos de estandarización se ajustaron exclusivamente utilizando los datos del conjunto de entrenamiento

y posteriormente se aplicaron al conjunto de prueba, con el objetivo de evitar data leakage.

### Manejo del sesgo y validación

Para reducir sesgos derivados de errores de captura, se realizaron controles de plausibilidad clínica previos al análisis. En aquellos registros donde la presión arterial sistólica fue menor que la diastólica ( $\text{ap\_hi} < \text{ap\_lo}$ ), los valores fueron intercambiados, y se eliminaron observaciones con valores fuera de rangos fisiológicos aceptados [9]. El dataset no presentó valores faltantes, por lo que no fue necesario realizar imputación de datos.

Con el fin de prevenir data leakage, todas las transformaciones de variables (incluida la estandarización) se implementaron mediante pipelines ajustados exclusivamente con los datos del conjunto de entrenamiento y posteriormente aplicados al conjunto de prueba [10]. La posible colinealidad entre variables predictoras fue evaluada en el modelo de regresión logística mediante el cálculo del factor de inflación de la varianza (VIF), considerándose valores elevados como indicativos de colinealidad potencial.

Dado que la prevalencia de la variable de desenlace fue cercana al 50%, el problema de clasificación no presentó un desbalance severo de clases, por lo que no se aplicaron técnicas adicionales de reponderación o remuestreo.

### Tamaño muestral y partición

No se realizó un cálculo prospectivo del tamaño de muestra debido al carácter secundario del análisis y al uso de un dataset preexistente. El conjunto total de datos fue dividido en un 80% para entrenamiento y un 20% para prueba, utilizando una partición estratificada según la variable de desenlace (cardio), con el fin de conservar la proporción de casos y controles en ambos subconjuntos [11]. La partición se realizó de forma previa a cualquier procedimiento de ajuste o transformación de los datos.

### Análisis estadístico

Se entrenaron dos modelos de predicción con enfoques complementarios:

- Regresión Logística (LR): modelo lineal con penalización L2, ampliamente utilizado en epidemiología clínica por su interpretabilidad, entrenado tras la estandarización de las variables continuas [12].

- Random Forest (RF): algoritmo de ensamblado basado en árboles de decisión, capaz de capturar relaciones no lineales y efectos de interacción, entrenado con 400 árboles. El número de árboles fue seleccionado por ofrecer un rendimiento estable sin evidenciar sobreajuste, priorizando la comparabilidad entre modelos sobre la optimización exhaustiva de hiperparámetros. La importancia de las variables se estimó mediante el criterio de Gini [13].

La elección de estos dos modelos respondió al objetivo del estudio de contrastar un enfoque estadístico clásico, altamente interpretable, frente a un método de aprendizaje automático no lineal ampliamente utilizado, sin introducir complejidad algorítmica adicional que limitara la reproducibilidad y la aplicabilidad clínica.

El desempeño de los modelos se evaluó en el conjunto de prueba mediante las métricas: área bajo la curva ROC (AUC), exactitud, sensibilidad, especificidad, precisión (valor predictivo positivo) y F1 score [14–16]. Asimismo, se construyeron curvas de precisión–recall y se estimó el área promedio bajo dicha curva (Average Precision). La calibración de los modelos se evaluó mediante curvas de calibración y el cálculo del Brier score. Para optimizar la toma de decisiones clínicas, el umbral de clasificación se ajustó utilizando el índice de Youden (sensibilidad + especificidad – 1), y se construyeron matrices de confusión [17].

Todos los análisis se realizaron utilizando Python, con las bibliotecas scikit-learn y pandas.

Evaluación de calibración

La calibración de los modelos predictivos se evaluó mediante curvas de calibración, comparando las probabilidades predichas con las frecuencias observadas en el conjunto de prueba. Adicionalmente, se calculó el Brier score como medida global del error cuadrático medio de las probabilidades predichas, con valores menores indicando mejor calibración del modelo.

No se realizó validación externa ni una optimización exhaustiva de hiperparámetros, dado que el objetivo del estudio fue la comparación metodológica y clínica entre enfoques predictivos basados en variables clínicas básicas, priorizando la reproducibilidad, la interpretabilidad y la aplicabilidad en contextos con recursos limitados.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

Este manuscrito fue estructurado con el apoyo de una herramienta de inteligencia OpenAI, que fue utilizada para complementar análisis exploratorios de datos y visualizaciones intermedias mediante su función integrada de análisis avanzado de datos Advanced Data Analysis. Todas las decisiones metodológicas, selección de modelos, validación estadística e interpretación de resultados fueron realizadas y verificadas exclusivamente por los autores.

Resultados

Participantes

Tras aplicar los criterios de limpieza y plausibilidad clínica, la muestra final consistió en 68,731 participantes adultos (≥18 años). La prevalencia global de enfermedad cardiovascular (ECV) fue de 49.5%, proporción que se mantuvo en el conjunto de prueba utilizado para la evaluación de los modelos, lo que permitió un adecuado balance de clases para el análisis predictivo [8].

Datos descriptivos y características basales

Las características demográficas, clínicas y antropométricas de la población de estudio se presentan en la Tabla 1, estratificadas según la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular. De manera descriptiva, los participantes con ECV tendieron a ser de mayor edad y presentaron valores más elevados de presión arterial sistólica y diastólica, así como un índice de masa corporal ligeramente superior en comparación con aquellos sin ECV. Asimismo, se observó una mayor proporción de niveles elevados de colesterol en el grupo con ECV.

Otras variables, como talla, peso, glucosa y nivel de actividad física, mostraron diferencias más modestas entre los grupos. Estos hallazgos descriptivos son

Tabla 1. Modelos predictivos de enfermedad cardiovascular

|               | Umbral Estándar 0.50     |                    | Umbral Optimizado (Índice de Youden) |                       |
|---------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------|
|               | Regresión Logística (RL) | Random Forest (RF) | Regresión Logística (RL)             | Random Forest (RF)    |
| AUC           | 0.798                    | 0.780              | Umbral óptimo = 0.464                | Umbral óptimo = 0.481 |
| Exactitud     | 73.54%                   | 71.96%             | 73.74%                               | 72.01%                |
| Sensibilidad  | 67.94%                   | 71.59%             | 72.64%                               | 73.09%                |
| Especificidad | 79.02%                   | 72.34%             | 74.81%                               | 70.95%                |
| Precisión     | 0.760                    | 0.717              | 0.739                                | 0.711                 |
| F1 score      | 0.718                    | 0.716              | 0.732                                | 0.721                 |

Los valores de exactitud, sensibilidad y especificidad se expresan en porcentaje (%). AUC, precisión y F1 score se presentan como valores entre 0 y 1. AUC: área bajo la curva ROC; RL: regresión logística; RF: Random Forest.

consistentes con patrones reportados previamente en estudios poblacionales sobre riesgo cardiovascular [3,18].

Ambos modelos mostraron un desempeño discriminativo adecuado, con valores de AUC cercanos a 0.80. La regresión logística presentó un AUC ligeramente superior al del modelo Random Forest (0.798 vs. 0.780). Con un umbral estándar de 0.50, la regresión logística mostró mayor exactitud y especificidad, mientras que el modelo Random Forest presentó mayor sensibilidad, lo que indica una mayor capacidad para identificar individuos con enfermedad cardiovascular a costa de un mayor número de falsos positivos.

Tras la optimización del umbral mediante el índice de Youden, ambos modelos mejoraron su equilibrio

sensibilidad (67.9%) y especificidad (79.0%) [14].

En el caso del modelo Random Forest (RF), la matriz de confusión mostró 4,870 TP, 1,921 FP, 5,023 TN y 1,933 FN, con una exactitud global del 71.9%. Este modelo evidenció una mayor sensibilidad (71.6%) a expensas de una ligera reducción en la especificidad (72.3%), lo cual puede resultar útil en escenarios donde la prioridad clínica sea la detección de casos positivos [13,14]

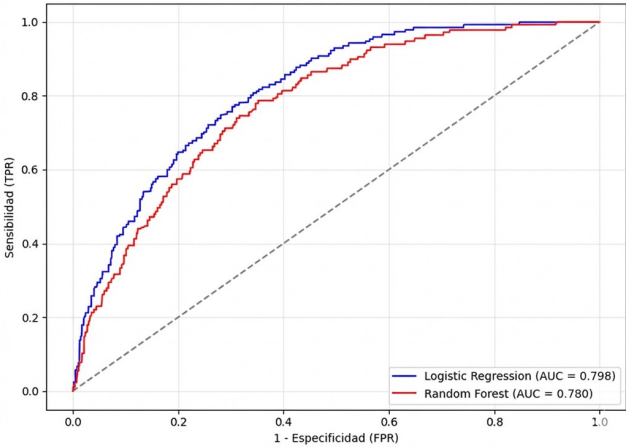
Tras la optimización del umbral de decisión mediante el índice de Youden, ambos modelos mejoraron su equilibrio entre sensibilidad y especificidad, con una reducción en el número de falsos negativos y un impacto limitado sobre los falsos positivos. Este ajuste fue particularmente relevante para la regresión logística, que alcanzó un mejor balance operativo sin comprometer de forma sustancial su especificidad, incrementando así su utilidad clínica [17].

Curvas de evaluación

Se graficaron las curvas ROC y Precision–Recall (PR) para ambos modelos (Figura 1) [14–16]. En el análisis ROC, tanto la regresión logística como el modelo Random Forest mostraron un buen desempeño discriminativo, con valores de área bajo la curva (AUC) de 0.798 y 0.780, respectivamente, ambos claramente superiores a la línea de referencia. No se estimaron intervalos de confianza para el AUC, lo cual se reconoce como una limitación del análisis.

En la curva Precision–Recall, ambos modelos superaron la línea base correspondiente a la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en la muestra (~0.50). La regresión logística mostró un Average Precision ligeramente superior al del modelo Random Forest (0.773 vs. 0.759; Tabla 2), lo cual resulta particularmente relevante en contextos

Figura 1. Curva ROC para predicción de ECV



Curva ROC para la predicción de enfermedad cardiovascular mediante modelos de regresión logística y random forest. El área bajo la curva (AUC) fue de 0.798 para regresión logística y 0.780 para random forest, indicando buen desempeño discriminativo. El análisis fue realizado en Python (versión 3.10) utilizando las bibliotecas scikit-learn y matplotlib en la plataforma Google Colab.

entre sensibilidad y especificidad, siendo la regresión logística el modelo con mejor desempeño global en términos de exactitud, precisión y F1 score. Para ambos modelos se generaron matrices de confusión a partir del conjunto de prueba, lo que permitió analizar la distribución de las clasificaciones verdaderas y erróneas. En la regresión logística (LR) con umbral estándar de 0.50, se obtuvieron 4,622 verdaderos positivos (TP), 1,457 falsos positivos (FP), 5,487 verdaderos negativos (TN) y 2,181 falsos negativos (FN). Esto se traduce en una exactitud global del 73.5% y un equilibrio adecuado entre

| Tabla 2. Curva Precision–Recall (PR): Average Precision |       |
|---------------------------------------------------------|-------|
| Regresión Logística                                     | 0.773 |
| Random Forest                                           | 0.759 |

clínicos con recursos limitados, donde la precisión diagnóstica es un criterio clave para la toma de decisiones [15].

Ambos modelos superaron claramente la línea base de prevalencia (~0.495), siendo la regresión logística ligeramente superior también en la curva PR, lo cual es relevante en contextos clínicos con recursos limitados, donde la precisión diagnóstica es crucial

[15].

Análisis de variables predictoras

La presión arterial sistólica fue el predictor más fuertemente asociado con la presencia de enfermedad cardiovascular, con un OR de 2.56 por incremento de una desviación estándar (IC 95%: 2.48–2.64;  $p = 2.1 \times 10^{-298}$ ). La edad y los niveles de colesterol también mostraron asociaciones positivas significativas ( $p < 10^{-150}$ ).

El peso corporal y la presión arterial diastólica presentaron asociaciones de menor magnitud, aunque estadísticamente robustas. Por el contrario, la actividad física se asoció de forma inversa con la presencia de enfermedad cardiovascular (OR: 0.80; IC 95%: 0.76–0.83;  $p = 3.1 \times 10^{-43}$ ), lo que sugiere un efecto protector consistente con la literatura previa.

| Tabla 3. Regresión Logística |      |             |                        |
|------------------------------|------|-------------|------------------------|
| Variable                     | OR   | IC 95%      | Valor de p             |
| PA sistólica                 | 2.56 | 2.48 – 2.64 | $2.1 \times 10^{-298}$ |
| Edad                         | 1.41 | 1.39 – 1.44 | $4.6 \times 10^{-176}$ |
| Colesterol                   | 1.40 | 1.60 – 1.70 | $1.3 \times 10^{-221}$ |
| Peso                         | 1.20 | 1.15 – 1.19 | $7.9 \times 10^{-65}$  |
| PA diastólica                | 1.11 | 1.08 – 1.14 | $2.4 \times 10^{-27}$  |
| Actividad física             | 0.80 | 0.76 – 0.83 | $3.1 \times 10^{-43}$  |

En la regresión logística, la presión arterial sistólica fue el predictor más fuertemente asociado con la presencia de enfermedad cardiovascular, con un odds ratio (OR) de 2.56 por incremento de una desviación estándar (IC 95%: 2.48–2.64;  $p = 2.1 \times 10^{-298}$ ). La edad (OR: 1.41; IC 95%: 1.39–1.44) y los niveles de colesterol (OR: 1.65; IC 95%: 1.60–1.70) también mostraron asociaciones positivas significativas. Por el contrario, la actividad física se asoció de forma inversa con la presencia de enfermedad cardiovascular (OR: 0.80; IC 95%: 0.76–0.83;  $p = 3.1 \times 10^{-43}$ ), consistente con su papel protector reportado en la literatura previa [3].

| Tabla 4. Importancia relativa de las variables en el modelo Random Forest (criterio Gini) |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Edad                                                                                      | 0.263 |
| PA sistólica                                                                              | 0.164 |
| IMC                                                                                       | 0.161 |
| Peso                                                                                      | 0.117 |
| PA diastólica                                                                             | 0.085 |
| Colesterol                                                                                | 0.037 |
| Glucosa                                                                                   | 0.017 |

En el modelo Random Forest, la contribución relativa de las variables predictoras se evaluó mediante la importancia basada en el criterio de Gini. La edad fue la variable con mayor peso relativo (Gini: 0.263), seguida de la presión arterial sistólica, el índice de masa corporal y el peso corporal.

A pesar de las diferencias metodológicas entre ambos enfoques, la coincidencia en las variables de mayor relevancia predictiva sugiere una consistencia interna de los modelos en la identificación de factores clave asociados con la enfermedad cardiovascular. Las variables relacionadas con la presión arterial y la adiposidad dominaron la importancia predictiva, en concordancia con la evidencia epidemiológica y con validaciones clínicas previas [2,3,7].

Estas medidas de importancia reflejan la contribución relativa de cada variable a la capacidad predictiva del modelo, pero no implican relaciones causales ni sustituyen la interpretación clínica derivada de modelos inferenciales.

Discusión

Este estudio evaluó y comparó el desempeño de dos enfoques predictivos —regresión logística (LR) y Random Forest (RF)— en la predicción de enfermedad cardiovascular (ECV) utilizando un conjunto de datos de acceso abierto con más de 68,000 registros. Ambos modelos mostraron un buen desempeño discriminativo, con valores de área bajo la curva ROC (AUC) de 0.798 para la LR y 0.780 para el RF, resultados que se sitúan dentro del rango reportado por scores clínicos clásicos como Framingham o QRISK cuando se aplican a poblaciones distintas de aquellas en las que fueron

desarrollados [1,2].

La regresión logística presentó un mejor desempeño global en términos de AUC, exactitud y especificidad, mientras que el modelo Random Forest mostró una mayor sensibilidad, lo que refleja una mayor capacidad para identificar individuos con ECV, a costa de un incremento en el número de falsos positivos. El ajuste del umbral de decisión mediante el índice de Youden permitió mejorar el equilibrio operativo entre sensibilidad y especificidad en ambos modelos, siendo particularmente relevante para la LR, que alcanzó un mejor balance clínico sin comprometer de forma sustancial su especificidad [3].

### Comparación con la literatura existente

Los factores de riesgo identificados como más relevantes —presión arterial sistólica, edad, niveles de colesterol y medidas de adiposidad— son consistentes con la evidencia epidemiológica acumulada y con los lineamientos de prevención cardiovascular emitidos por entidades como la American Heart Association y la European Society of Cardiology [4–6]. Asimismo, la actividad física mostró una asociación inversa significativa con la presencia de ECV, en concordancia con estudios poblacionales previos que documentan su papel protector [7,8].

Desde el punto de vista metodológico, estos resultados respaldan observaciones previas que señalan que los modelos de aprendizaje automático, como Random Forest, pueden capturar relaciones no lineales y complejas entre variables, aunque no necesariamente superan a los modelos estadísticos clásicos cuando se dispone de un conjunto de variables clínicas básicas, bien definidas y con fuerte respaldo fisiopatológico [9–11].

### Limitaciones del estudio

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el dataset utilizado proviene de una fuente única y carece de información detallada sobre su contexto geográfico y temporal, lo que limita la generalización externa de los hallazgos [12]. En segundo lugar, las variables de estilo de vida, como tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física, fueron autorreportadas, lo que introduce un riesgo de sesgo de medición [13,18]. Además, no se incluyeron biomarcadores avanzados, como fracciones lipídicas específicas o marcadores inflamatorios, que podrían mejorar la discriminación

y calibración de los modelos [14].

Si bien se incorporó una evaluación de calibración mediante curvas de calibración y Brier score, la ausencia de validación externa impide extrapolar directamente estos resultados a otras poblaciones, por lo que su aplicación clínica debe interpretarse con cautela [15].

### Validez externa y aplicabilidad clínica

A pesar de estas limitaciones, los hallazgos sugieren que es posible desarrollar modelos predictivos confiables utilizando datos abiertos y variables clínicas ampliamente disponibles, lo cual resulta particularmente relevante en contextos con recursos limitados. La regresión logística, al combinar un desempeño adecuado con alta interpretabilidad, continúa siendo una herramienta competitiva y clínicamente útil para la estratificación del riesgo cardiovascular [3,10].

Por su parte, el uso de modelos como Random Forest puede resultar ventajoso en escenarios donde se priorice la sensibilidad diagnóstica y se disponga de recursos computacionales suficientes, siempre que sus resultados se interpreten como herramientas complementarias y no sustitutas del juicio clínico [11,16].

### Conclusión

Este estudio muestra que es posible desarrollar modelos predictivos confiables para la estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) utilizando datos de acceso abierto y métodos estadísticos y computacionales accesibles. Tanto la regresión logística como el algoritmo Random Forest alcanzaron un desempeño discriminativo adecuado, con valores de área bajo la curva ROC (AUC) de 0.798 y 0.780, respectivamente.

La regresión logística se consolidó como el modelo con mejor desempeño global y mayor interpretabilidad clínica, mientras que el modelo Random Forest presentó una sensibilidad superior, característica que puede resultar útil en escenarios donde se prioriza la detección de casos, aun a costa de un mayor número de falsos positivos. Este contraste resalta la importancia de considerar no solo el rendimiento global, sino también el contexto clínico de aplicación al seleccionar un modelo predictivo.

Los principales factores asociados con la presencia

de ECV —presión arterial sistólica, edad, niveles de colesterol y medidas de adiposidad— reafirmaron su relevancia en la predicción del riesgo cardiovascular. Asimismo, la actividad física mostró una asociación inversa significativa con la ECV, en concordancia con la evidencia epidemiológica disponible.

El presente trabajo aporta evidencia de que, aun en ausencia de biomarcadores avanzados, es posible desarrollar herramientas de estratificación de riesgo cardiovascular con rendimiento comparable al de scores clínicos clásicos. Además, ofrece una base sólida para el diseño futuro de scores clínicos simplificados y para la exploración de modelos más avanzados de aprendizaje automático, como XGBoost o redes neuronales profundas. En conjunto, estos resultados apoyan la integración de enfoques tradicionales y modernos en la construcción de soluciones predictivas orientadas a mejorar la prevención y detección temprana de enfermedades cardiovasculares, especialmente en contextos de recursos limitados.

No obstante, dado que los modelos no fueron validados en cohortes externas, sus resultados deben interpretarse con cautela al extrapolarlos a otros contextos poblacionales, y se requiere validación adicional antes de su implementación clínica.

### Agradecimientos

Este trabajo fue posible gracias al acceso a la base de datos pública Cardiovascular Disease Dataset disponible en Kaggle, por parte de Svetlana Ulianova.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

### Bibliografía

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 24]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177–e232.
4. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743–753.
5. Karmali KN, Lloyd-Jones DM. Adding a new dimension to cardiovascular risk prediction: moving from scores to curves. *JAMA*. 2014;311(21):2176–2177.
6. Weng SF, Reps J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One*. 2017;12(4):e0174944.
7. Goldstein BA, Navar AM, Carter RE. Moving beyond regression techniques in cardiovascular risk prediction: applying machine learning to address analytic challenges. *Eur Heart J*. 2017;38(23):1805–1814.
8. Cardiovascular Disease Dataset. Kaggle [Internet]. 2018 [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.kaggle.com/datasets/sulianova/cardiovascular-disease-dataset>
9. Steyerberg EW. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating. Springer; 2019.
10. Varma S, Simon R. Bias in error estimation when using cross-validation for model selection. *BMC Bioinformatics*. 2006;7:91.
11. Kuhn M, Johnson K. Applied predictive modeling. Springer; 2013.
12. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3rd ed. Wiley; 2013.
13. Breiman L. Random Forests. *Mach Learn*. 2001;45:5–32.
14. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ*.

- 1994;309(6948):188.
15. Powers DMW. Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness & correlation. *J Mach Learn Tech*. 2011;2(1):37–63.
  16. Chicco D, Jurman G. The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation. *BMC Genomics*. 2020;21(1):6.
  17. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32–35.
  18. Rosenman R, Tennekoon V, Hill LG. Measuring bias in self-reported data. *Int J Behav Healthc Res*. 2011 Oct;2(4):320-332. doi: 10.1504/IJBHR.2011.043414. PMID: 25383095; PMCID: PMC4224297.

# Revisión comparativa de las estrategias actuales y emergentes de profilaxis pre-exposición (PrEP) para la prevención del VIH

## A Comparative Review of Current and Emerging Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Strategies for HIV Prevention

### Editado por:

Diego Navarro Espinosa  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

### \*Correspondencia

Carlos Domínguez-Vargas  
Correo:  
Carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

Recibido: 25 de octubre, 2025.

Aceptado: 29 de octubre, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

### Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Ramírez-Flores SJ, Álvarez-Dávalos CM, García-Hernández JE, Andrade-Romo TO, Amaya-Tapia G. Revisión comparativa de las estrategias actuales y emergentes de profilaxis pre-exposición (PrEP) para la prevención del VIH. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026; (5):páginas 53-64.

Carlos Domínguez-Vargas<sup>1</sup>, Samantha Jonnue Ramírez-Flores<sup>1</sup>, Carina Marielo Álvarez-Dávalos<sup>1</sup>, Jesús Eduardo García-Hernández<sup>1</sup>, Topacio Olivier Andrade-Romo<sup>2</sup>, Gerardo Amaya-Tapia<sup>3-4</sup>.

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS).<sup>1</sup>  
Departamento de Microbiología y Patología, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS).<sup>2</sup>  
Servicio de Infectología, Hospital General de Occidente.<sup>3</sup>  
Departamento de Clínicas Médicas, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.<sup>4</sup>

## Resumen

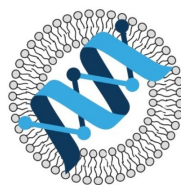
La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial. La profilaxis preexposición (PrEP) ha demostrado alta eficacia preventiva; sin embargo, las dificultades relacionadas con la adherencia y la tolerabilidad de los esquemas orales han impulsado el desarrollo de formulaciones de acción prolongada. Esta revisión narrativa comparó la eficacia, adherencia, frecuencia de administración y seguridad de TDF/FTC, TAF/FTC, cabotegravir de acción prolongada (CAB-LA) y lenacapavir, mediante el análisis de ensayos clínicos y lineamientos internacionales publicados entre 2010 y 2025. TDF/FTC mostró alta eficacia cuando la adherencia fue adecuada, mientras que TAF/FTC presentó un perfil renal y óseo más favorable. CAB-LA demostró superioridad frente a TDF/FTC, con eficacia mayor al 99%, y lenacapavir alcanzó eficacias de hasta 100% con administración semestral y buena tolerabilidad. Las formulaciones de acción prolongada podrían mejorar la persistencia preventiva y facilitar el acceso futuro a estrategias de prevención del VIH.

**Palabras clave:** Profilaxis pre-exposición; VIH; Lenacapavir; Cabotegravir; Emtricitabina; Tenofovir; Adherencia; Prevención

## Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa representando un desafío prioritario de salud pública a nivel mundial. En 2024 se estimaron aproximadamente 1.3 millones de nuevas infecciones, lo que evidencia que, a pesar de los avances en diagnóstico temprano y tratamiento antirretroviral, la transmisión del VIH persiste como un problema relevante, particularmente en poblaciones con vulnerabilidad estructural y barreras de acceso a servicios de salud [1,2]. En este contexto, la prevención biomédica se ha consolidado como un pilar fundamental dentro de las estrategias integrales de control de la epidemia.

La profilaxis pre-exposición (PrEP) ha demostrado ser una intervención altamente eficaz para reducir el riesgo de adquisición del VIH cuando se alcanza una exposición farmacológica adecuada. Desde los primeros ensayos clínicos, como iPrEx, Partners PrEP y TDF2, se estableció que la eficacia de la PrEP basada en tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) se encuentra estrechamente vinculada al grado de adherencia, alcanzando reducciones del riesgo superiores al 90% en usuarios con niveles plasmáticos detectables del fármaco [3–5]. Este hallazgo definió un principio central en la prevención del VIH: la efectividad clínica de la PrEP depende no solo del agente farmacológico, sino también de la persistencia terapéutica.



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS/UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

Human Immunodeficiency Virus Infection remains a major global public health challenge. Although pre-exposure prophylaxis (PrEP) has demonstrated high preventive efficacy, adherence barriers and tolerability concerns associated with daily oral regimens have encouraged the development of long-acting alternatives. This narrative review compared the efficacy, adherence, dosing frequency, and safety of current and emerging PrEP strategies, including tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC), tenofovir alafenamide/emtricitabine (TAF/FTC), long-acting cabotegravir (CAB-LA), and lenacapavir. Evidence from pivotal clinical trials and international guidelines published between 2010 and 2025 was analyzed descriptively. TDF/FTC maintained high efficacy when adherence was optimal, while TAF/FTC showed improved renal and bone safety. CAB-LA demonstrated superior efficacy compared with TDF/FTC, and lenacapavir achieved efficacy rates of 96–100% with twice-yearly administration and favorable tolerability. Overall, long-acting formulations may enhance preventive persistence and reduce dependence on daily oral dosing, representing promising strategies for future HIV prevention programs.

**Keywords:** Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Machine Learning; Logistic Models; Statistical Models; Predictive Value of Tests

A pesar de su eficacia demostrada, la PrEP oral diaria enfrenta limitaciones importantes relacionadas con la adherencia sostenida, el estigma asociado al uso continuo de antirretrovirales y los efectos adversos renales y óseos observados con el uso prolongado de TDF [4–6]. Estas barreras han impulsado el desarrollo de formulaciones alternativas que optimicen la tolerabilidad y reduzcan la dependencia de la toma diaria. En este sentido, tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) surgió como una alternativa oral con un perfil de seguridad renal y óseo más favorable, demostrando no inferioridad frente a TDF/FTC en el ensayo DISCOVER [6].

La investigación reciente ha orientado sus esfuerzos hacia formulaciones de acción prolongada con el objetivo de desacoplar la eficacia preventiva de la adherencia diaria. El cabotegravir inyectable de acción prolongada (CAB-LA), administrado cada ocho semanas, demostró superioridad frente a TDF/FTC en el ensayo HPTN 083, con una reducción adicional del riesgo de infección por VIH del 66%, lo que representó un punto de inflexión en la prevención farmacológica [7–9]. Más recientemente, lenacapavir, un inhibidor de la cápsida administrado de forma subcutánea semestral, mostró eficacias de

hasta 100% sin seroconversiones en el ensayo PURPOSE-1, posicionándose como una de las estrategias preventivas más prometedoras hasta la fecha [10,11].

La incorporación progresiva de estas nuevas formulaciones ha sido respaldada por organismos internacionales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió lineamientos específicos para el uso programático de cabotegravir de acción prolongada en 2022 y, posteriormente, para lenacapavir en 2025, integrándolos dentro de un enfoque de prevención combinada que considera pruebas diagnósticas, tratamiento oportuno de infecciones de transmisión sexual y reducción de barreras estructurales [12]. Sin embargo, la implementación real de estas estrategias en países de ingresos medios, como México y otras regiones de América Latina, enfrenta desafíos relacionados con costos, infraestructura, regulación y equidad en el acceso [1,2,9].

Ante este escenario, resulta necesario realizar una evaluación comparativa que permita sintetizar la evidencia disponible sobre las principales estrategias actuales y emergentes de PrEP. El objetivo de la presente revisión narrativa comparativa es analizar y contrastar la eficacia, la adherencia, la frecuencia de

administración y el perfil de seguridad de TDF/FTC, TAF/FTC, cabotegravir de acción prolongada y lenacapavir, con el fin de aportar elementos que orienten la toma de decisiones clínicas y de política pública en la prevención del VIH [3–11].

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa comparativa con análisis descriptivo de la evidencia clínica disponible sobre estrategias actuales y emergentes de profilaxis pre-exposición (PrEP) para la prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El objetivo metodológico fue contrastar, de manera estructurada, la eficacia preventiva, la adherencia, la frecuencia de administración y el perfil de seguridad de los principales esquemas farmacológicos utilizados en PrEP.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, ClinicalTrials.gov y ScienceDirect, complementada con la revisión de documentos normativos y reportes institucionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (UNAIDS).

Se incluyeron publicaciones comprendidas entre enero de 2010 y agosto de 2025, periodo que abarca desde los primeros ensayos clínicos de eficacia de PrEP oral hasta los estudios más recientes de formulaciones de acción prolongada. Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones de palabras clave y operadores booleanos tales como: "HIV" AND "pre-exposure prophylaxis" OR "PrEP", "tenofovir disoproxil fumarate", "tenofovir alafenamide", "cabotegravir long-acting", "lenacapavir", "HPTN 083", "DISCOVER" y "PURPOSE trial". La búsqueda se limitó a estudios en humanos, publicados en inglés o español.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados fase III, estudios pivote y extensiones relevantes que evaluaran esquemas de PrEP con alguno de los siguientes fármacos: tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC), tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC), cabotegravir de acción prolongada (CAB-LA) y lenacapavir. Se priorizaron estudios que reportaran datos explícitos de eficacia preventiva, adherencia o persistencia terapéutica, frecuencia de administración y eventos adversos. Se

excluyeron estudios preclínicos, series de casos, reportes anecdóticos, modelos matemáticos, estudios exclusivamente farmacocinéticos sin desenlaces clínicos y publicaciones duplicadas. Cuando múltiples reportes correspondían al mismo ensayo clínico, se utilizó la publicación principal o aquella con los datos más completos y actualizados.

De cada estudio incluido se extrajeron las siguientes variables: población estudiada, tamaño muestral, diseño del estudio, esquema de PrEP evaluado, eficacia preventiva (reducción relativa del riesgo o incidencia de VIH), medidas de adherencia o persistencia, frecuencia de administración y perfil de seguridad (eventos adversos generales y específicos). La información se sintetizó mediante estadística descriptiva, sin realizar metaanálisis formal, debido a la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a poblaciones, definiciones de adherencia y duración del seguimiento. Los resultados se organizaron en subapartados por estrategia de PrEP y se integraron en un análisis comparativo global, resumido en una tabla comparativa (Tabla 1) y una representación gráfica tridimensional (Figura 1).

## Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión narrativa basada en datos previamente publicados, no fue necesaria la aprobación por un comité de ética en investigación. Todos los estudios incluidos reportaron consentimiento informado de los participantes y aprobación ética conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y las guías internacionales vigentes.

## Resultados

### TDF/FTC

El esquema clásico de profilaxis pre-exposición basado en tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina (TDF/FTC) constituye el referente histórico y clínico frente al cual se comparan las estrategias de PrEP actuales y emergentes. Ambos fármacos actúan como inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITRN), interfiriendo en la elongación del ADN viral durante el proceso de replicación del VIH. Tras su administración oral, el TDF se convierte intracelularmente en tenofovir difosfato, alcanzando concentraciones protectoras en linfocitos CD4+ y tejidos genitales, con una vida media intracelular

aproximada de 60 horas que permite su dosificación diaria [3–5].

Desde el punto de vista clínico, TDF/FTC ha demostrado una elevada eficacia preventiva, estrechamente dependiente del grado de adherencia. En el ensayo iPrEx, la reducción relativa del riesgo fue del 44% en el análisis por intención de tratar, pero superó el 90% entre los participantes con niveles plasmáticos detectables del fármaco, lo que evidenció de forma contundente la relación dosis–exposición–eficacia [3]. De manera consistente, los estudios Partners PrEP y TDF2 confirmaron reducciones significativas en la incidencia de VIH en parejas serodiscordantes y en población heterosexual de alto riesgo, respectivamente, consolidando a TDF/FTC como el esquema estándar de PrEP a nivel global [4,5]. En condiciones de adherencia alta y sostenida, la eficacia global del esquema se ha estimado entre 86% y 99% [3–5]. No obstante, a diferencia de las formulaciones de acción prolongada, la efectividad de TDF/FTC depende de manera crítica de la toma diaria, lo que introduce una variabilidad interindividual considerable en escenarios de vida real. Diversos estudios han documentado disminuciones en la eficacia asociadas a lapsos de interrupción, abandono o uso inconsistente, particularmente en contextos marcados por estigma, inestabilidad social o barreras estructurales para el acceso continuo a la atención en salud [4,6]. Esta dependencia de la adherencia constituye una de las principales limitaciones del esquema oral frente a alternativas inyectables de administración programada.

En términos de seguridad, el uso prolongado de TDF/FTC se ha asociado con efectos adversos renales y óseos, generalmente leves a moderados, atribuibles a la exposición sistémica al tenofovir. Entre los hallazgos más relevantes se incluyen alteraciones subclínicas de la función tubular proximal y reducciones modestas de la densidad mineral ósea, particularmente en usuarios con factores de riesgo metabólico, edad avanzada o coinfecciones virales [4–6]. Aunque estos eventos rara vez conducen a la suspensión del tratamiento, sí han motivado el desarrollo de formulaciones con menor impacto renal y óseo, como TAF/FTC.

#### **TAF/FTC**

Tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC)

representa una formulación oral de segunda generación desarrollada con el objetivo de mejorar el perfil de seguridad del esquema clásico TDF/FTC sin comprometer la eficacia preventiva. A diferencia de TDF, tenofovir alafenamida es un profármaco más estable y lipofílico que se activa principalmente dentro de las células diana mediante la catepsina A lisosomal, lo que permite alcanzar concentraciones intracelulares de tenofovir difosfato 4 a 7 veces superiores, con una reducción de hasta 90% en las concentraciones plasmáticas del fármaco [6]. Esta característica farmacocinética se traduce en una menor exposición sistémica, particularmente a nivel renal y óseo.

Desde el punto de vista clínico, el ensayo DISCOVER comparó TAF/FTC frente a TDF/FTC en poblaciones de alto riesgo, demostrando no inferioridad en la prevención del VIH. La incidencia de infección fue similar entre ambos grupos, con eficacias globales superiores al 98% en participantes con adherencia adecuada, confirmando que la optimización farmacocinética de TAF no compromete su capacidad preventiva [6]. Estos hallazgos consolidan a TAF/FTC como una alternativa oral eficaz, especialmente en usuarios con riesgo de toxicidad renal u ósea.

En comparación con TDF/FTC, TAF/FTC mostró mejoras significativas en parámetros de seguridad, incluyendo menor disminución de la densidad mineral ósea y preservación de la función renal. Sin embargo, a diferencia de los esquemas de acción prolongada, TAF/FTC mantiene la necesidad de administración diaria, lo que implica que su eficacia continúa estando condicionada por la adherencia sostenida. De este modo, aunque reduce el riesgo de efectos adversos a largo plazo, no elimina la principal limitación operativa de la PrEP oral: la dependencia del cumplimiento diario.

En cuanto al perfil metabólico, diversos estudios han documentado que el uso de TAF se asocia con aumentos modestos en el peso corporal y en los niveles de lípidos séricos, incluyendo colesterol LDL y triglicéridos, especialmente tras el cambio desde esquemas basados en TDF [14]. Estos cambios, que suelen oscilar entre 1.5 y 3 kg durante el primer año de uso, raramente alcanzan relevancia clínica inmediata, pero adquieren importancia en contextos de uso prolongado y en usuarios con factores de riesgo cardiovascular preexistentes. En este sentido,

TAF/FTC presenta un perfil de seguridad diferenciado, con beneficios renales y óseos que deben balancearse frente a posibles efectos metabólicos.

#### **CAB-LA: Cabotegravir de acción prolongada**

Cabotegravir de acción prolongada (CAB-LA) constituye la primera formulación inyectable aprobada para la profilaxis pre-exposición del VIH, representando un cambio sustancial respecto a los esquemas orales diarios. Cabotegravir es un inhibidor de la integrasa, estructuralmente relacionado con dolutegravir, que bloquea la integración del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. En su formulación de liberación prolongada, se administra mediante inyección intramuscular profunda, con una farmacocinética caracterizada por una liberación sostenida que permite concentraciones plasmáticas terapéuticas estables durante al menos ocho semanas, con una vida media terminal aproximada de 40 días [7,9].

Desde el punto de vista clínico, el ensayo HPTN 083 comparó cabotegravir inyectable administrado cada ocho semanas frente a TDF/FTC oral diario en hombres cisgénero que tienen sexo con hombres y mujeres transgénero. Los resultados mostraron una reducción adicional del riesgo de infección por VIH del 66% en el grupo tratado con CAB-LA, con una eficacia global superior al 99% entre los participantes que mantuvieron el esquema de aplicación completo [7]. Estos hallazgos posicionaron a CAB-LA como una estrategia superior al estándar oral, particularmente en contextos donde la adherencia diaria constituye una barrera significativa.

A diferencia de TDF/FTC y TAF/FTC, la eficacia de CAB-LA no depende de la toma diaria, sino de la asistencia programada a las aplicaciones intramusculares, lo que se traduce en niveles de adherencia cercanos al 100% en los ensayos clínicos. Esta característica reduce la variabilidad interindividual observada con los esquemas orales y explica, en gran medida, la superioridad demostrada frente a TDF/FTC en términos de prevención efectiva [7,8]. En este sentido, CAB-LA ofrece una ventaja operativa relevante al desacoplar la protección farmacológica del comportamiento cotidiano del usuario.

En cuanto al perfil de seguridad, CAB-LA fue bien tolerado en los estudios clínicos. Los eventos

adversos más frecuentes correspondieron a reacciones locales en el sitio de inyección, generalmente leves o moderadas y transitorias. Asimismo, se reportaron incrementos modestos de peso en una proporción limitada de participantes, sin que se observaran alteraciones metabólicas, renales u óseas clínicamente significativas [7,9]. Este perfil de seguridad favorable contribuyó a una alta aceptación del esquema entre los participantes del ensayo.

Los resultados del ensayo HPTN 083, junto con la evidencia acumulada posterior, condujeron a la aprobación regulatoria de CAB-LA y a su inclusión en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud como una alternativa preferente de PrEP para poblaciones con dificultades de adherencia a esquemas orales [8,9]. No obstante, su implementación programática requiere considerar factores logísticos, como la disponibilidad de infraestructura para la administración intramuscular, el seguimiento clínico periódico y los costos asociados, aspectos particularmente relevantes en países de ingresos medios.

#### **Lenacapavir**

Lenacapavir constituye una innovación dentro de la profilaxis pre-exposición del VIH al ser el primer inhibidor de la cápside evaluado para uso preventivo. Su mecanismo de acción es distinto al de los esquemas orales basados en análogos nucleós(t)idos y al de los inhibidores de la integrasa, ya que se une a la interfase entre las subunidades de la cápside del VIH-1, interfiriendo en procesos críticos del ciclo viral, incluyendo el ensamblaje, el transporte nuclear y la liberación del genoma viral. Esta acción multimodal confiere una alta barrera genética y reduce el riesgo de resistencia farmacológica [10].

La formulación de lenacapavir para PrEP se administra por vía subcutánea con una frecuencia semestral, lo que se traduce en una farmacocinética caracterizada por concentraciones plasmáticas estables durante más de seis meses. La vida media terminal del fármaco es cercana a 11 semanas, permitiendo una protección sostenida con solo dos aplicaciones anuales. A diferencia de los esquemas orales y de CAB-LA, lenacapavir se administra mediante inyección subcutánea, lo que potencialmente simplifica su aplicación en entornos clínicos y comunitarios [10,11].

Desde el punto de vista clínico, el ensayo PURPOSE-1 evaluó la administración semestral de lenacapavir en mujeres cisgénero de África subsahariana, comparándola con esquemas orales de PrEP. Los resultados mostraron una eficacia preventiva entre 96% y 100%, sin registrarse seroconversiones en el grupo que recibió lenacapavir durante el periodo de seguimiento, lo que representa uno de los niveles más altos de protección reportados en estudios de PrEP hasta la fecha [11]. Estos hallazgos destacan la capacidad del fármaco para mantener una protección sostenida independiente de la adherencia diaria.

En términos de adherencia, la administración semestral de lenacapavir se asoció con tasas de cumplimiento cercanas al 100% en los ensayos clínicos, superando las observadas con esquemas orales y siendo comparables a las reportadas con cabotegravir de acción prolongada. Esta característica posiciona a lenacapavir como una estrategia particularmente atractiva para poblaciones con dificultades persistentes para la toma diaria o para la asistencia frecuente a servicios de salud [10,11].

El perfil de seguridad de lenacapavir fue favorable. Los eventos adversos reportados fueron mayoritariamente leves, destacando reacciones locales en el sitio de inyección de carácter transitorio. No se observaron eventos graves relacionados con el fármaco ni alteraciones clínicas relevantes a nivel renal, óseo o metabólico durante los ensayos evaluados [11]. Este perfil, sumado a su dosificación infrecuente, refuerza su potencial como una estrategia preventiva de alta aceptabilidad.

Los resultados disponibles posicionan a lenacapavir como una de las estrategias de PrEP más prometedoras en términos de eficacia, adherencia y simplicidad operativa. En comparación con TDF/FTC y TAF/FTC, elimina la dependencia de la administración diaria, y frente a CAB-LA, reduce aún más la frecuencia de aplicación. Estas ventajas explican el creciente interés en su expansión regulatoria y en estudios de implementación en contextos diversos, incluidos países de ingresos medios.

### Comparación global

El análisis comparativo de las estrategias de profilaxis pre-exposición (Tabla 1) evidenció diferencias consistentes entre los esquemas orales y

las formulaciones de acción prolongada en términos de eficacia, adherencia y frecuencia de administración. Las estrategias de acción prolongada, cabotegravir (CAB-LA) y lenacapavir, alcanzaron eficacias  $\geq 96\%$ , con tasas de adherencia sostenida cercanas al 100%, atribuibles a su dosificación programada y a la independencia de la toma diaria.

En contraste, los esquemas orales basados en TDF/FTC y TAF/FTC mostraron eficacias similares cuando la adherencia fue alta, pero con una mayor variabilidad interindividual, reflejada en rangos de adherencia más amplios. Estas diferencias se visualizan de forma integrada en la representación tridimensional que compara frecuencia de administración, eficacia y adherencia entre las distintas estrategias (Figura 1).

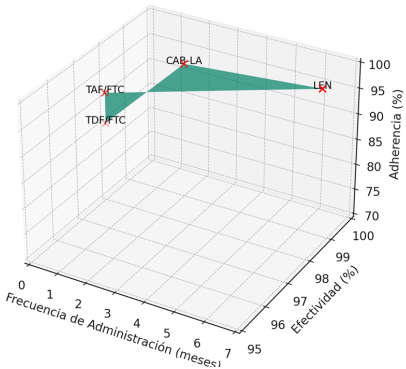
Si bien las formulaciones inyectables ofrecen ventajas claras en términos de persistencia preventiva, su disponibilidad, costo y requerimientos de implementación continúan representando limitaciones relevantes en países de ingresos medios, incluido México [1,2,9].

**Tabla 1.** Comparación de eficacia, adherencia, frecuencia de administración y perfil de seguridad de las principales estrategias de profilaxis pre-exposición (PrEP) para la prevención del VIH [15]

| PrEP                                                              | Tipo / Vía                                 | Eficacia                                           | Adherencia<br>estimada | Frecuencia                           | Perfil de seguridad                                                       | Referencias |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TDF/FTC</b><br>(Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina) | Oral diaria o eventual/"a demanda" (2+1+1) | 86–99% (dependiente de adherencia)                 | Variable (60–90%)      | Diario o a demanda                   | Posibles efectos renales y disminución de densidad ósea en uso prolongado | [3–5]       |
| <b>TAF/FTC</b><br>(Tenofovir alafenamida + Emtricitabina)         | Oral diaria                                | >98% (no inferior a TDF/FTC)                       | Alta (≥85%)            | Diario                               | Mejor perfil renal y óseo que TDF/FTC, pero con efectos metabólicos       | [6]         |
| <b>Cabotegravir</b><br>(CAB-LA)                                   | Inyección intramuscular glútea             | >99%; reducción del riesgo 66 % superior a TDF/FTC | Muy alta (≈ 100%)      | Cada 8 semanas (Bimensual)           | Reacciones locales leves; aumento leve de peso                            | [8, 9]      |
| <b>Lenacapavir</b><br>(LEN)                                       | Inyección subcutánea abdominal             | 96–100%; sin seroconversiones registradas          | Muy alta (≈ 100%)      | Cada 24 semanas (6 meses, semestral) | Bien tolerado; reacciones locales leves                                   | [10, 11]    |

**Fuente:** Elaboración propia con base en los ensayos *iPrEx*, *Partners PrEP*, *TDF2*, *DISCOVER*, *HPTN 083* y *PURPOSE-1/2*, además de lineamientos OMS [3-11, 15-16]. TDF = Tenofovir disoproxil fumarato; TAF = Tenofovir alafenamida; FTC = Emtricitabina; CAB-LA = Cabotegravir long-acting.

**Figura 1.** Modelo de Dispersión 3D: Frecuencia vs Efectividad vs Adherencia



Modelo tridimensional de dispersión que compara las principales estrategias de profilaxis pre-exposición (PrEP) según su frecuencia de administración, efectividad y adherencia. Se observa que las formulaciones de acción prolongada (cabotegravir y lenacapavir) presentan mayor adherencia y efectividad, asociadas a una menor frecuencia de aplicación. Elaboración propia con base en datos de los ensayos *iPrEx*, *Partners PrEP*, *DISCOVER*, *HPTN 083* y *PURPOSE-1/2* [3–8].

Discusión

Los hallazgos de esta revisión narrativa comparativa confirman que la profilaxis pre-exposición (PrEP) se mantiene como una de las intervenciones

biomédicas más efectivas para prevenir la infección por VIH, particularmente en un escenario global donde persisten nuevas infecciones y la necesidad de estrategias preventivas escalables continúa siendo prioritaria [1,2]. En este marco, la evidencia clínica acumulada ha demostrado que la protección conferida por la PrEP no depende únicamente del agente farmacológico, sino de la exposición efectiva alcanzada a nivel tisular y de la continuidad del esquema, lo que convierte a la adherencia y a la persistencia terapéutica en determinantes centrales de la efectividad real. Este principio fue establecido desde los ensayos fundacionales con TDF/FTC, donde la eficacia poblacional varió ampliamente en función del grado de adherencia: mientras que los análisis por intención de tratar mostraron beneficios moderados, los subanálisis basados en niveles detectables del fármaco evidenciaron protecciones superiores al 90%, consolidando la relación dosis-exposición-eficacia como eje interpretativo de la PrEP oral [3–5]. De forma complementaria, la efectividad de TDF/FTC en parejas serodiscordantes

y en población heterosexual de alto riesgo reafirmó su utilidad como estándar programático, aunque también expuso las limitaciones inherentes a la toma diaria y a la heterogeneidad conductual entre usuarios [4,5].

La comparación sintetizada en la Tabla 1 y visualizado en la Figura 1 muestra un patrón consistente entre estrategias: las formulaciones de acción prolongada (cabotegravir de acción prolongada [CAB-LA] y lenacapavir) concentran altas eficacias globales ( $\geq 96\%$ ) y una adherencia sostenida cercana al 100%, atribuible a su dosificación programada y a la reducción de la carga conductual asociada a la toma cotidiana [7–9,11]. CAB-LA, administrado cada ocho semanas, demostró superioridad frente a TDF/FTC con una reducción adicional del riesgo del 66% en HPTN 083, lo que sugiere que disminuir la frecuencia de dosificación puede traducirse en mayor protección efectiva en poblaciones donde la adherencia diaria es frágil o intermitente [7]. De manera aún más marcada, lenacapavir, con administración subcutánea semestral, alcanzó eficacias de 96–100% sin seroconversiones en PURPOSE-1, perfilándose como una estrategia capaz de sostener protección prolongada con mínima demanda de contacto clínico [11]. Estas características, además de mejorar la persistencia preventiva, pueden reducir barreras asociadas a estigma, fatiga terapéutica o dificultades logísticas para mantener regímenes diarios, elementos que influyen de forma directa en la continuidad de la PrEP en la práctica. Por el contrario, los esquemas orales (TDF/FTC y TAF/FTC) pueden alcanzar eficacias comparables cuando la adherencia es alta, pero tienden a mostrar mayor variabilidad interindividual y, por ende, mayor vulnerabilidad a pérdidas de efectividad en contextos de uso real [3–6]. En el caso de TAF/FTC, el ensayo DISCOVER confirmó no inferioridad frente a TDF/FTC y un perfil renal-óseo más favorable, lo que amplía las opciones para usuarios con comorbilidades o con requerimientos de profilaxis prolongada; sin embargo, su dependencia de la administración diaria mantiene el mismo desafío operacional que limita la efectividad poblacional de la PrEP oral [6]. A su vez, la selección de esquema no es neutral en términos de seguridad: mientras TDF/FTC se asocia con efectos renales y óseos a largo plazo, TAF/FTC puede relacionarse con cambios metabólicos modestos, lo que obliga a un

balance clínico individualizado de riesgos y beneficios [6,14]. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la “mejor” estrategia de PrEP no es universal, sino que depende de la interacción entre eficacia biológica, tolerabilidad, factibilidad de adherencia y contexto programático.

Estos resultados refuerzan un principio clave para la política pública y la implementación: la efectividad poblacional de la PrEP depende tanto de la potencia farmacológica como del modelo de entrega y de la capacidad de los sistemas de salud para sostener la persistencia preventiva mediante seguimiento, consejería, pruebas periódicas y acceso continuo a opciones diferenciadas [1,2]. En concordancia con este enfoque, los lineamientos recientes de la Organización Mundial de la Salud han recomendado la incorporación de CAB-LA (2022) y, más recientemente, de lenacapavir (2025) como parte de un esquema de prevención combinada, lo que apoya la transición hacia modelos de PrEP más flexibles y centrados en el usuario [9,12]. En este sentido, la comparación integrada presentada en la Tabla 1 y la Figura 1 no solo resume diferencias farmacológicas, sino que subraya la importancia de alinear la estrategia preventiva con las necesidades clínicas y conductuales del usuario, así como con las capacidades operativas del entorno donde se implementa.

La evidencia clínica de los esquemas orales fundamenta la PrEP moderna y explica su papel como estándar de referencia. En iPrEx, TDF/FTC evidenció una eficacia global moderada en el análisis por intención de tratar, pero con protección superior al 90% en participantes con niveles detectables del fármaco, demostrando que la adherencia condiciona de manera crítica el beneficio preventivo [3]. Estudios posteriores como Partners PrEP y TDF2 confirmaron su efectividad en poblaciones heterosexuales y parejas serodiscordantes, consolidando el esquema como opción ampliamente disponible y costo-efectiva en múltiples contextos [4,5]. Sin embargo, el uso prolongado de TDF/FTC se asocia con efectos adversos renales y óseos, generalmente leves a moderados, que adquieren relevancia clínica en usuarios con factores de riesgo o en escenarios de profilaxis prolongada [6]. Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de alternativas que mantengan eficacia con mejor tolerabilidad. En este sentido, TAF/FTC surgió como una optimización de

la PrEP oral. En el ensayo DISCOVER, TAF/FTC demostró no inferioridad frente a TDF/FTC, con mejoría en parámetros renales y de densidad mineral ósea, lo que lo posiciona como alternativa para usuarios con mayor susceptibilidad a toxicidad renal u ósea [6]. No obstante, su impacto preventivo continúa dependiendo del cumplimiento diario, por lo que no resuelve el determinante operacional más frecuente de falla: la adherencia insuficiente o intermitente. Además, se han descrito efectos metabólicos modestos asociados a TAF, incluyendo incremento ponderal y elevación de lípidos séricos en ciertos usuarios, lo que obliga a ponderar beneficios y riesgos de forma individualizada, particularmente en pacientes con riesgo cardiometabólico [14]. Así, TAF/FTC mejora la tolerabilidad, pero mantiene la misma vulnerabilidad conductual inherente a los esquemas orales.

La principal transición observada en la evidencia contemporánea es el desplazamiento hacia formulaciones de acción prolongada, cuyo valor diferencial radica en desacoplar la protección farmacológica de la toma diaria. CAB-LA, administrado cada ocho semanas, demostró superioridad frente a TDF/FTC en el ensayo HPTN 083, con una reducción adicional del riesgo de infección por VIH del 66%, lo que representa un avance clínicamente relevante para poblaciones en quienes la adherencia diaria es difícil de sostener [7]. La adherencia programática a CAB-LA fue elevada en los ensayos, y su perfil de seguridad se caracterizó principalmente por reacciones locales transitorias en el sitio de inyección, con buena aceptabilidad global [7]. Esta evidencia ha sido interpretada como un cambio de paradigma, en tanto la prevención deja de depender de una conducta cotidiana y se ancla a un esquema clínico programado. En consecuencia, organismos internacionales han recomendado su inclusión dentro de opciones de PrEP como alternativa preferente para personas con barreras para la adherencia oral [9].

Lenacapavir amplía aún más este paradigma al ofrecer una formulación subcutánea semestral, con una de las frecuencias de administración más bajas evaluadas en PrEP. En PURPOSE-1, lenacapavir alcanzó eficacia preventiva de 96–100%, sin seroconversiones en el grupo activo durante el seguimiento, con un perfil de seguridad favorable

dominado por reacciones locales leves [11]. En comparación con CAB-LA, lenacapavir reduce la necesidad de visitas para administración y podría facilitar modelos de prestación diferenciada (por ejemplo, integración con servicios comunitarios o de salud sexual), lo cual es particularmente relevante para programas que buscan ampliar cobertura con menor carga operativa. Sin embargo, la expansión programática de estrategias de acción prolongada también introduce desafíos específicos, como la necesidad de infraestructura para administración y seguimiento, y consideraciones relacionadas con la persistencia farmacológica prolongada ante discontinuación, lo cual puede tener implicaciones para la selección de resistencia en escenarios de infección no detectada o exposición subóptima [10,11].

Un componente clave en la interpretación de estos hallazgos es su impacto potencial en la implementación. Las formulaciones de acción prolongada mostraron ventajas consistentes en adherencia y estabilidad preventiva (Tabla 1; Figura 1), lo que sugiere que podrían mejorar la efectividad real de programas de PrEP al reducir la variabilidad vinculada al comportamiento del usuario. No obstante, en países de ingresos medios como México, su adopción podría estar condicionada por costos, disponibilidad, procesos regulatorios, cadenas de suministro, capacitación del personal para administración (intramuscular o subcutánea) y mecanismos de seguimiento. En contraste, los esquemas orales continúan siendo opciones ampliamente accesibles y con trayectoria de implementación, por lo que su optimización —incluyendo consejería, estrategias de retención y reducción de estigma— sigue siendo prioritaria [1,2,9]. En este escenario, la personalización del régimen de PrEP adquiere un papel central: el esquema ideal debe definirse con base en factores clínicos (función renal, salud ósea, riesgo cardiometabólico), conductuales (probabilidad de adherencia diaria) y estructurales (capacidad de asistencia a aplicaciones programadas y acceso sostenido al sistema de salud).

Este trabajo presenta limitaciones que deben considerarse al interpretar sus resultados. Primero, al tratarse de una revisión narrativa comparativa basada en datos secundarios, la síntesis no se apoya en un metaanálisis formal; ello limita la posibilidad

de estimar efectos combinados y cuantificar heterogeneidad entre estudios. Segundo, existen diferencias relevantes entre ensayos en cuanto a poblaciones incluidas, incidencia basal de VIH, duración de seguimiento y definiciones/métricas de adherencia, lo que dificulta comparaciones directas completamente homogéneas entre estrategias. Tercero, la mayoría de los datos proviene de entornos de ensayo clínico, donde la adherencia y el seguimiento suelen ser superiores a los observados en implementación rutinaria; por tanto, la efectividad en vida real puede diferir según el contexto programático. Finalmente, no se incorporaron análisis de costo-efectividad ni evaluaciones locales de factibilidad, elementos críticos para orientar decisiones de política pública, particularmente en sistemas de salud con recursos limitados.

A pesar de estas limitaciones, la evidencia sintetizada respalda que las formulaciones de acción prolongada (CAB-LA y lenacapavir) representan un avance sustancial en prevención del VIH, principalmente al mejorar la adherencia programática y sostener niveles de protección elevados con menor frecuencia de administración. Futuras líneas de investigación deberán centrarse en estudios de efectividad en vida real, análisis de costo-efectividad y modelos de implementación adaptados a contextos de ingresos medios, incluyendo estrategias de descentralización, integración con servicios de salud sexual y reproductiva y mecanismos para garantizar acceso equitativo. En conjunto, estos esfuerzos permitirán traducir la alta eficacia demostrada en ensayos clínicos en un impacto programático tangible sobre la incidencia de VIH.

## Conclusión

La evidencia sintetizada en esta revisión narrativa comparativa muestra que la PrEP continúa siendo una intervención altamente efectiva para la prevención del VIH cuando se mantiene una exposición farmacológica adecuada, aunque su efectividad poblacional se encuentra condicionada por el modelo de administración y la persistencia terapéutica [1,2,3–5]. En el análisis comparativo integrado (Tabla 1; Figura 1), las formulaciones de acción prolongada—cabotegravir de acción prolongada (CAB-LA) y lenacapavir—alcanzaron

eficacias globales  $\geq 96\%$  con adherencia sostenida cercana al 100%, mientras que los esquemas orales (TDF/FTC y TAF/FTC) mostraron eficacias comparables en condiciones de alta adherencia, pero con mayor variabilidad interindividual [6–9,11]. En términos de seguridad, TAF/FTC ofrece ventajas óseo-renales respecto a TDF/FTC, aunque con posibles efectos metabólicos; por su parte, las formulaciones inyectables se asociaron principalmente a reacciones locales leves y buena tolerabilidad global en los ensayos [6,7,11,14].

Estos hallazgos implican que la selección del régimen de PrEP debe individualizarse considerando riesgo de adquisición de VIH, probabilidad de adherencia diaria, comorbilidades (renal, ósea y cardiometabólica) y factibilidad de seguimiento programado. A nivel programático, la incorporación de opciones de acción prolongada puede reducir el impacto de la adherencia como principal determinante de falla y ampliar la efectividad real de la PrEP en poblaciones con barreras persistentes para el uso oral diario, en concordancia con lineamientos internacionales recientes [9,12]. Sin embargo, su implementación en contextos de ingresos medios como México requerirá adaptación normativa, evaluación económica, fortalecimiento de infraestructura para administración y seguimiento, y estrategias de acceso equitativo [1,2,9].

Finalmente, se recomienda que futuros estudios prioricen evaluaciones de efectividad en vida real, costo-efectividad y modelos de implementación adaptados a América Latina, con el fin de traducir la alta eficacia observada en ensayos clínicos en un impacto sostenido sobre la incidencia de VIH [1,2,9,12]. La PrEP, en cualquiera de sus formas, representa mucho más que un tratamiento preventivo. Es una herramienta de dignidad, una oportunidad de equidad y un recordatorio de que la medicina moderna no solo busca curar, sino también acompañar y proteger. Integrarla de forma responsable y accesible no es un lujo, es una necesidad ética y clínica que puede redefinir el rumbo de la respuesta global frente al VIH y que podría cambiar el paradigma en México y en todo el mundo.

## Agradecimientos

Agradecemos con especial cariño a la Dra. Topacio

Olivier Andrade Romo, autora, por su guía, paciencia y valiosa contribución durante cada etapa de este trabajo. También extendemos nuestro agradecimiento al XXVI Congreso Internacional de Avances en Medicina (CIAM) por permitirnos presentar esta investigación en su edición 2025, y por ser un espacio que impulsa la formación y la ciencia joven en México.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

## Bibliografía

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS fact sheet 2025 [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2025 Jul 10 [cited 2025 Oct 25]. Available from: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet 2025 [Internet]. Geneva: UNAIDS; 10 Jul 2025 [cited 2025 Oct 25]. Available from: [https://www.unaids.org/en/resources/documents/2025/UNAIDS\\_FactSheet](https://www.unaids.org/en/resources/documents/2025/UNAIDS_FactSheet)
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al.; iPrEx Study Team. Pre-exposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-2599. doi:10.1056/NEJMoa1011205.
4. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E, Ronald A, Tumwesigye E, Were E, Fife KH, Kiarie J, Farquhar C, John-Stewart G, Kakia A, Odoyo J, Mucunguzi A, Nakku-Joloba E, Twesigye R, Ngure K, Apaka C, Tamooch H, Gabona F, Mujugira A, Panteleeff D, Thomas KK, Kidoguchi L, Krows M, Revall J, Morrison S, Haugen H, Emmanuel-Ogier M, Ondrejcek L, Coombs RW, Frenkel L, Hendrix C, Bumpus NN, Bangsberg D, Haberer JE, Stevens WS, Lingappa JR, Celum C; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):399-410. doi: 10.1056/NEJMoa1108524. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22784037; PMCID: PMC3770474.
5. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, Henderson FL, Pathak SR, Soud FA, Chillag KL, Mutanhaurwa R, Chirwa LI, Kasonde M, Abebe D, Buliva E, Gvetadze RJ, Johnson S, Sukalac T, Thomas VT, Hart C, Johnson JA, Malotte CK, Hendrix CW, Brooks JT; TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):423-34. doi: 10.1056/NEJMoa1110711. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22784038.
6. Gust DA, Soud F, Hardnett FP, Malotte CK, Rose C, Kebaabetswe P, Makgekgenene L, Henderson F, Paxton L, Segolodi T, Kilmarx PH. Evaluation of Sexual Risk Behavior Among Study Participants in the TDF2 PrEP Study Among Heterosexual Adults in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Dec 15;73(5):556-563. doi: 10.1097/QAI.0000000000001143. PMID: 27509251; PMCID: PMC6066668.
7. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, DeJesus E, Jessen H, Grant RM, Ruane PJ, Wong P, Ebrahimi R, Zhong L, Mathias A, Callebaut C, Collins SE, Das M, McCallister S, Brainard DM, Brinson C, Clarke A, Coll P, Post FA, Hare CB. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):239-254. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31065-5. PMID: 32711800; PMCID: PMC9665936.
8. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, Cabello R, Chariyalertsak S, Dunne EF, Frank I, Gallardo-Cartagena JA, Gaur AH, Gonzales P, Tran HV, Hinojosa JC, Kallas EG, Kelley CF, Losso MH, Madruga JV, Middelkoop K, Phanuphak N,

- Santos B, Sued O, Valencia Huamaní J, Overton ET, Swaminathan S, Del Rio C, Gulick RM, Richardson P, Sullivan P, Piwowar-Manning E, Marzinke M, Hendrix C, Li M, Wang Z, Marrazzo J, Daar E, Asmelash A, Brown TT, Anderson P, Eshleman SH, Bryan M, Blanchette C, Lucas J, Psaros C, Safren S, Sugarman J, Scott H, Eron JJ, Fields SD, Sista ND, Gomez-Feliciano K, Jennings A, Kofron RM, Holtz TH, Shin K, Rooney JF, Smith KY, Spreen W, Margolis D, Rinehart A, Adeyeye A, Cohen MS, McCauley M, Grinsztejn B; HPTN 083 Study Team. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2101016. PMID: 34379922; PMCID: PMC8448593.
9. Liegeon G, Ghosn J. Long-acting injectable cabotegravir for PrEP: A game-changer in HIV prevention? *HIV Med*. 2023 Jun;24(6):653-663. doi: 10.1111/hiv.13451. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36468218.
10. van Zyl G, Prochazka M, Schmidt HA, Orrell C, Schapiro JM, McCluskey SM, Vitoria M, Kantor R, Parikh UM, Rodolph M, Jordan MR, Shafer RW. Lenacapavir-associated drug resistance: implications for scaling up long-acting HIV pre-exposure prophylaxis. *Lancet HIV*. 2025 Oct;12(10):e732-e736. doi: 10.1016/S2352-3018(25)00128-6. Epub 2025 Jun 18. PMID: 40543515; PMCID: PMC12435527.
11. Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q, Ahmed K, Batting J, Brumskine W, Gill K, Harkoo I, Jaggernath M, Kigozi G, Kiwanuka N, Kotze P, Lebina L, Louw CE, Malahleha M, Manentsa M, Mansoor LE, Moodley D, Naicker V, Naidoo L, Naidoo M, Nair G, Ndlovu N, Palanee-Phillips T, Panchia R, Pillay S, Potloane D, Selepe P, Singh N, Singh Y, Spooner E, Ward AM, Zwane Z, Ebrahimi R, Zhao Y, Kintu A, Deaton C, Carter CC, Baeten JM, Matovu Kiweewa F; PURPOSE 1 Study Team. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. *N Engl J Med*. 2024 Oct 3;391(13):1179-1192. doi: 10.1056/NEJMoa2407001. Epub 2024 Jul 24. PMID: 39046157.
12. Guidelines on Long-Acting Injectable Cabotegravir for HIV Prevention [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586584/>
13. Guidelines on lenacapavir for HIV prevention and testing strategies for long-acting injectable pre-exposure prophylaxis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK616669/>
14. Wood BR. Use of long-acting cabotegravir-rilpivirine in people with HIV [Internet]. In: Sax PE, Mitty J, editors. UpToDate. Waltham (MA): Wolters Kluwer; last updated 2024 Mar 27 [cited 2025 Oct 25].
15. Congreso Internacional Avances en Medicina (CIAM XXVI). Con Evidencia: Revista de Divulgación e Innovación del CUCS. Número especial: CIAM 2025 [Internet]. Guadalajara (Jal): Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, OPD Hospital Civil de Guadalajara; abril 2025 [cited 2025 Oct 25].
16. Krakower DS, Mayer KH. HIV pre-exposure prophylaxis [Internet]. In: Gulick RM, Mitty J, editors. UpToDate. Waltham (MA): Wolters Kluwer; last updated 2025 Sep 19 [cited 2025 Oct 25].



## Consumo de Cannabis y Esquizofrenia: Revisión narrativa de la relación clínico-neurobiológica y sus implicaciones en salud pública

### Cannabis Use and Schizophrenia: A Narrative Review of Their Clinical and Neurobiological Relationship

Paloma Marylly Prado-López<sup>1</sup>, Carlos Domínguez-Vargas<sup>2</sup>

Maestría en Neuropsicología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.<sup>1</sup>

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.<sup>2</sup>

#### Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

Maureen Yolanda Salas-Isaac  
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio  
Alcalde", Universidad de Guadalajara,  
México.

#### \*Correspondencia

Carlos Domínguez Vargas  
Correo:  
carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

**Recibido:** 17 de octubre, 2025.

**Aceptado:** 03 de noviembre, 2025.

**Publicado:** 25 de mayo, 2026.

#### Cómo citar este artículo:

Prado-López PM, Domínguez-Vargas C.  
Consumo de Cannabis y Esquizofrenia:  
Revisión narrativa de la relación clínico-  
neurobiológica y sus implicaciones en  
salud pública. Universidad de Guadalajara,  
México. Ósmosis Revista Médica  
Estudiantil. 2026;(5):páginas 65-73.

### Resumen

*Cannabis sativa* es la sustancia ilícita más consumida a nivel mundial y su uso temprano se ha vinculado con un mayor riesgo de psicosis y esquizofrenia, un trastorno psiquiátrico crónico y altamente discapacitante. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue analizar críticamente la relación clínico-neurobiológica entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia, así como sus implicaciones en salud pública. Para ello, se efectuó una revisión narrativa en PubMed/MEDLINE, Scopus y SciELO (2000–2025), incluyendo estudios en humanos con enfoque clínico, neurobiológico, genético y epidemiológico sobre la asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia, con análisis cualitativo crítico de la evidencia disponible.

El tetrahidrocannabinol (THC), principal componente psicoactivo del cannabis, actúa como agonista parcial del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), alterando la neurotransmisión dopaminérgica, glutamatérgica y ácido gamma-aminobutírico (GABA). En individuos con predisposición genética —como variantes en los genes catecol-O-metiltransferasa (COMT) o AKT serina/treonina quinasa 1 (AKT1)—, el THC interfiere en la poda sináptica y la maduración cortical durante la adolescencia, incrementando la vulnerabilidad a síntomas psicóticos. Asimismo, factores como el inicio precoz, la alta potencia de THC y el estrés psicosocial potencian dicho riesgo.

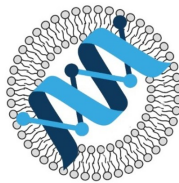
En conclusión, el consumo intensivo de cannabis puede actuar como desencadenante o acelerador de esquizofrenia en sujetos vulnerables. Aunque la evidencia apoya una asociación consistente, persisten limitaciones metodológicas que impiden establecer causalidad. Por ello, se requiere mayor investigación sobre interacciones gen-ambiente y políticas preventivas enfocadas en adolescentes y poblaciones de riesgo.

**Palabras clave:** cannabis, esquizofrenia, psicosis, tetrahidrocannabinol.

### Introducción

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico, grave y altamente discapacitante, caracterizado por alteraciones persistentes en la percepción de la realidad, el pensamiento, la afectividad y la cognición, con un impacto sustancial en la funcionalidad social y ocupacional. A nivel mundial, afecta aproximadamente al 1 % de la población y se asocia con una reducción significativa en la expectativa y calidad de vida, así como con una elevada carga para los sistemas de salud y la sociedad en general (1).

Su etiología es compleja y multifactorial, resultado de la interacción dinámica entre



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

*Cannabis sativa* is the most widely used illicit substance worldwide, and early consumption has been linked to an increased risk of psychosis and schizophrenia, a chronic and highly disabling psychiatric disorder. In this context, the objective of the present study was to critically analyze the clinical and neurobiological relationship between cannabis use and schizophrenia, as well as its public health implications. To achieve this, a narrative review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, and SciELO databases (2000–2025), including human studies with clinical, neurobiological, genetic, and epidemiological approaches examining the association between cannabis use and schizophrenia, with a qualitative critical analysis of the available evidence.

$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), the main psychoactive compound of cannabis, acts as a partial agonist of the cannabinoid receptor type 1 (CB1), disrupting dopaminergic, glutamatergic, and gamma-aminobutyric acid (GABA) neurotransmission. In genetically predisposed individuals—such as carriers of variants in catechol-O-methyltransferase (COMT) or AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1)—THC interferes with synaptic pruning and cortical maturation during adolescence, increasing vulnerability to psychotic symptoms. Furthermore, early onset of use, high THC potency, and psychosocial stressors further potentiate this risk.

In conclusion, intensive cannabis use may act as a trigger or accelerator of schizophrenia in vulnerable individuals. Although current evidence supports a consistent association, methodological limitations prevent the establishment of a direct causal relationship. Therefore, further research on gene–environment interactions and preventive strategies targeting adolescents and high-risk populations is warranted.

**Keywords:** cannabis, schizophrenia, psychosis, tetrahydrocannabinol.

factores genéticos, procesos del neurodesarrollo y exposiciones ambientales a lo largo del curso vital. Modelos contemporáneos integran alteraciones en múltiples sistemas de neurotransmisión (principalmente dopaminérgico, glutamatérgico, serotoninérgico y GABAérgico) junto con disrupciones en la conectividad y maduración cerebral, lo que explica la heterogeneidad clínica y pronóstica del trastorno [1].

El cannabis es una sustancia psicoactiva de amplia distribución global y constituye la droga ilícita más consumida en el mundo. Informes recientes de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito estiman que más de 200 millones de personas han consumido cannabis en el último año, con una prevalencia particularmente elevada en adolescentes y adultos jóvenes, grupo etario que coincide con una etapa crítica del neurodesarrollo cerebral [2].

Este patrón de consumo resulta especialmente relevante, ya que la adolescencia y la adultez

temprana representan periodos sensibles caracterizados por procesos de maduración cortical, poda sináptica y reorganización de circuitos neuronales. La exposición a sustancias psicoactivas durante estas etapas puede interferir con dichos procesos, modulando la vulnerabilidad a trastornos psiquiátricos en individuos susceptibles [3].

Diversos estudios han documentado una asociación consistente entre el consumo de cannabis y un mayor riesgo de síntomas psicóticos, así como del desarrollo de esquizofrenia, particularmente cuando el inicio del consumo ocurre a edades tempranas, se utilizan productos con alta potencia de tetrahydrocannabinol (THC) o existe una vulnerabilidad biológica previa [4–6]. La evidencia disponible sugiere que el cannabis no actúa como un factor causal único, sino como un modulador del riesgo que interactúa con una predisposición genética y neurobiológica subyacente, configurando un modelo de interacción gen–ambiente [6–8].

En este contexto, la exposición al THC durante

etapas críticas del neurodesarrollo puede interferir con sistemas clave de neurotransmisión y con procesos de maduración cerebral, facilitando la aparición o aceleración de síntomas psicóticos en individuos vulnerables. Dada la magnitud del consumo de cannabis y la carga clínica, social y económica asociada a la esquizofrenia, resulta fundamental comprender los mecanismos que vinculan ambas entidades y sus implicaciones para la práctica clínica y la salud pública.

El objetivo de la presente revisión narrativa es analizar críticamente la relación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia desde una perspectiva clínica, neurobiológica y genético-ambiental, así como discutir sus implicaciones en salud pública y la necesidad de estrategias preventivas dirigidas a poblaciones de riesgo.

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica con el objetivo de analizar la relación entre el consumo de Cannabis sativa y el desarrollo de esquizofrenia, integrando evidencia clínica, neurobiológica, genética y epidemiológica.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y SciELO, abarcando publicaciones desde enero de 2000 hasta marzo de 2025. Se emplearon descriptores y palabras clave en inglés y español, entre los que se incluyeron cannabis, marijuana, tetrahydrocannabinol, psychosis, schizophrenia, endocannabinoid system y neurodevelopment, combinados mediante los operadores booleanos AND y OR.

Se incluyeron artículos originales, revisiones narrativas y sistemáticas, así como metaanálisis realizados en humanos, con enfoque clínico, neurobiológico, genético o epidemiológico, que evaluaran el consumo de cannabis como factor de riesgo, desencadenante o modulador del desarrollo de psicosis o esquizofrenia. Aunque no se establecieron restricciones formales de idioma durante la búsqueda inicial, la evidencia finalmente seleccionada correspondió predominantemente a publicaciones en inglés y español, al concentrar la mayor parte de la literatura relevante identificada.

Se excluyeron publicaciones duplicadas, resúmenes de congresos sin texto completo disponible,

estudios preclínicos sin correlato clínico humano y artículos con escasa relación con los objetivos de la revisión o con información insuficiente sobre el consumo de cannabis o el diagnóstico de esquizofrenia.

Tras aplicar los criterios de selección, se revisaron de manera cualitativa 21 artículos considerados pertinentes. El análisis de la información se realizó de forma narrativa y crítica, priorizando la identificación de mecanismos neurobiológicos implicados en la acción del tetrahydrocannabinol, las interacciones gen-ambiente asociadas a vulnerabilidad psicótica, el impacto del inicio temprano del consumo, la potencia del THC y los factores psicosociales concurrentes, así como las implicaciones clínicas y de salud pública. Los hallazgos se integraron destacando coincidencias, discrepancias y limitaciones metodológicas de la literatura disponible.

## Discusión

El objetivo de esta revisión narrativa fue analizar críticamente la relación clínico-neurobiológica entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia, así como sus implicaciones en salud pública. La evidencia disponible muestra de manera consistente una asociación entre el uso de cannabis — particularmente cuando el inicio es temprano, el consumo es frecuente y la potencia del tetrahydrocannabinol (THC) es elevada— y un mayor riesgo de síntomas psicóticos y de esquizofrenia en subgrupos vulnerables (6–9). No obstante, la lectura más parsimoniosa de la literatura no respalda al cannabis como causa única o determinante del trastorno, sino como un factor modulador del riesgo, capaz de precipitar un primer episodio psicótico o adelantar la aparición de la enfermedad en individuos con una predisposición previa (10–12).

En este sentido, resulta fundamental distinguir clínicamente la psicosis inducida por cannabis de la esquizofrenia primaria, ya que ambas entidades difieren en su curso, pronóstico y abordaje terapéutico. Mientras que la psicosis inducida por cannabis suele remitir con la suspensión del consumo, un subgrupo de pacientes progresa hacia esquizofrenia, lo que sugiere la existencia de una vulnerabilidad subyacente que el cannabis contribuye a desenmascarar [10, 13].

## Cannabis

El cannabis, también conocido como marihuana, es una sustancia psicoactiva que se obtiene de la *Cannabis sativa*, la planta del cáñamo, perteneciente a la familia Cannabaceae [2].

Su principio activo psicoactivo es el tetrahidrocannabinol (delta-9-tetrahidrocannabinol; THC), que tiene efectos tanto recreativos como terapéuticos. Además, posee varios cannabinoides, aparte del THC, que tienen un efecto biológico distinto, pero también actúan a nivel del sistema nervioso, como el cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN) y la tetrahidrocannabinovarina [2, 3].

Se encuentra en distintas presentaciones, desde las flores y hojas enteras, hasta quife, hachís, cannabis líquida, wax, rosin y aceite [2]. La concentración de THC presente en cada una de estas presentaciones es variable y se utiliza como medida de la potencia del cannabis. La marihuana en general contiene alrededor de 5% de THC, pero en otras presentaciones puede superar el 60%. Mientras mayor sea la potencia del cannabis, mayor es el riesgo para la salud [4, 19].

Las formas de administración son varias, pero principalmente se consume por vía respiratoria (fumando o inhalando) y por vía oral; de esto depende su biodisponibilidad [3, 6].

A pesar de que los mecanismos de acción no están completamente comprendidos, se tiene una caracterización general de sus principales efectos. El THC, principal componente psicoactivo, interactúa con los receptores cannabinoides CB1 (sistema nervioso central) y CB2 (tejidos periféricos y sistema inmunológico), inhibiendo la adenilato ciclasa. El CBD, por su parte, es el principal componente no psicoactivo y puede reducir la psicoactividad y mejorar la tolerancia del THC [4–6].

El cannabis actúa a nivel molecular y fisiológico por medio del sistema endocannabinoide, un sistema de señalización neuromodulador. Este se compone principalmente de receptores cannabinoides (CB1 y CB2), endocannabinoides endógenos (anandamida y 2-araquidonilglicerol) y enzimas de degradación, como la FAAH y la MAGL [3, 5].

El tetrahidrocannabinol es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, con mayor afinidad por CB1, lo que explica sus efectos neurológicos y psiquiátricos: euforia mediada por estimulación dopaminérgica en el núcleo accumbens,

alteraciones de la memoria por interferencia en el hipocampo y psicosis inducida por disrupción en la modulación dopaminérgica y glutamatérgica. Asimismo, inhibe la liberación de GABA y glutamato, alterando la excitabilidad neuronal [5, 6].

El cannabidiol no es psicoactivo, a diferencia del THC, y no genera euforia ni distorsiones cognitivas. Su acción farmacológica incluye un antagonismo funcional de los receptores CB1 y CB2, modulando negativamente la activación inducida por THC. Además, actúa como agonista parcial de los receptores serotoninérgicos 5-HT1A, ejerciendo efectos ansiolíticos y antidepresivos, es modulador del receptor TRPV1 e inhibidor de la FAAH, prolongando los efectos endocannabinoides de la anandamida [4–6].

## Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico con distorsiones cognitivas, conductuales, emocionales, del lenguaje y de la conciencia; afecta aproximadamente al 1 % de la población mundial y es considerada una de las enfermedades más discapacitantes. Se caracteriza por alteraciones en la percepción de la realidad, que pueden manifestarse como delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento desorganizado o catatónico, así como síntomas negativos como alogia, abulia y aplanamiento afectivo [1, 11].

El mecanismo por el cual el consumo de cannabis incrementa el riesgo de esquizofrenia es multifactorial y resulta de una compleja interacción entre factores neurobiológicos, genéticos y ambientales. Este proceso puede explicarse a través de cinco mecanismos fisiopatológicos principales: activación de los receptores CB1, disregulación dopaminérgica, interacción gen–ambiente, alteraciones del neurodesarrollo y cambios estructurales cerebrales [7, 16].

La activación excesiva de los receptores CB1 a nivel cerebral es inducida por el THC, agonista parcial de estos receptores, los cuales se expresan en áreas cerebrales clave involucradas en la regulación dopaminérgica (vías mesolímbica y mesocortical), el procesamiento emocional (amígdala), las funciones ejecutivas (corteza prefrontal) y la memoria (hipocampo) [4, 5]. Esta sobreactivación crónica de CB1 por el THC puede inducir tres fenómenos principales: disminución de la liberación de GABA y

glutamato, con afectación de la modulación inhibitoria; disregulación dopaminérgica similar a la observada en la esquizofrenia; y alteración de la maduración sináptica y de la poda neuronal durante la adolescencia [7, 17].

La exposición al THC perturba el equilibrio del sistema endocannabinoide, el cual modula la actividad de otros sistemas de neurotransmisión, lo que resulta en una señalización dopaminérgica desorganizada y facilita la atribución errónea de saliencia a estímulos neutros. Este proceso puede dar lugar a síntomas psicóticos y, en individuos vulnerables, contribuir al desencadenamiento de esquizofrenia [7, 16, 17].

El THC actúa principalmente en cerebros vulnerables; el cannabis no causa esquizofrenia por sí solo, sino que funciona como un desencadenante en individuos con una vulnerabilidad genética o neurobiológica previa [16, 17]. Polimorfismos en genes como COMT, relacionado con la degradación de dopamina, y AKT1, implicado en señalización dopaminérgica y procesos de neurodesarrollo, han sido asociados con una mayor susceptibilidad a los efectos psicóticos del cannabis [18, 16]. Estas variantes genéticas incrementan el riesgo de aparición de esquizofrenia en este contexto. En particular, las variantes en COMT confieren una mayor vulnerabilidad a los efectos pro-psicóticos del cannabis, acelerando los déficits cognitivos mediante una neurotransmisión dopaminérgica anómala [16, 18].

El consumo intensivo y/o prolongado de cannabis se ha relacionado con un deterioro en la conectividad de la sustancia blanca, afectando fibras de asociación como el fascículo fronto-occipital y el fascículo longitudinal superior. Estas alteraciones se asocian con afectación de funciones cognitivas como el control motor, la atención espacial y la memoria de trabajo [7, 20]. Dichos cambios estructurales contribuyen a la disminución del rendimiento cognitivo y a una mayor vulnerabilidad a procesos psicóticos [18].

Cabe resaltar que el cannabis también puede alterar la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, modificando la respuesta del cortisol y potenciando la aparición de síntomas psicóticos en individuos vulnerables [17, 19].

**Plausibilidad neurobiológica: del sistema**

### **endocannabinoide a la disrupción de circuitos**

Los mecanismos propuestos son coherentes con el rol neuromodulador del sistema endocannabinoide. El THC, agonista parcial con mayor afinidad por CB1, puede alterar la liberación de GABA y glutamato y, de manera indirecta, modular la neurotransmisión dopaminérgica; estos sistemas se encuentran ampliamente implicados en la fenomenología psicótica y en modelos contemporáneos de esquizofrenia [3–7, 13–16]. Esta plausibilidad se fortalece por la distribución de los receptores CB1 en regiones cerebrales clave como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala, relevantes para funciones ejecutivas, memoria y procesamiento emocional [3–5, 16]. En contraste con el THC, el CBD se ha descrito como un modulador no psicoactivo con potencial para atenuar parcialmente algunos efectos del THC a través de múltiples blancos moleculares; por ello, la relación THC:CBD emerge como un determinante clínicamente significativo del perfil de riesgo [4, 17].

Dada la naturaleza heterogénea de la esquizofrenia, no todos los pacientes presentan los mismos mecanismos alterados. No obstante, se han identificado patrones comunes de disfunción en los sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, serotoninérgico y GABAérgico [14, 15].

Se plantea que una hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica se asocia con la aparición de síntomas positivos, como alucinaciones y delirios, mientras que una hipoactividad dopaminérgica en la vía mesocortical contribuye a síntomas negativos y déficits cognitivos [11, 15].

En el sistema serotoninérgico, la hiperactividad de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> puede contribuir a la desregulación de la actividad neuronal y a dificultades en la integración sensorial y cognitiva. Estas alteraciones se asocian tanto con síntomas negativos, como apatía, aplanamiento afectivo y déficits cognitivos, como con fenómenos perceptivos, particularmente alucinaciones [14, 15].

Respecto al sistema glutamatérgico, se ha observado una hipofunción de los receptores NMDA, lo cual representa una de las principales alteraciones implicadas en la fisiopatología del trastorno. Esta disfunción puede generar una activación excesiva o desregulada de circuitos neuronales, afectando la plasticidad sináptica y la modulación de otros neurotransmisores, como la

dopamina y el GABA. Estas alteraciones se vinculan con síntomas cognitivos, como problemas de memoria de trabajo, atención y razonamiento, así como con síntomas negativos y desorganización del pensamiento [14, 15].

En el sistema GABAérgico, se ha documentado una disminución en la función de interneuronas inhibitorias que expresan parvalbúmina, particularmente en la corteza prefrontal dorsolateral. Esta disfunción compromete la sincronización oscilatoria gamma, crucial para la coordinación de la actividad neuronal durante tareas cognitivas. El desequilibrio entre excitación e inhibición afecta el control ejecutivo, la atención sostenida y la memoria de trabajo, contribuyendo directamente a los síntomas cognitivos y a la desorganización del pensamiento característica de la esquizofrenia [13–15].

### **Ventana adolescente y modelo bidireccional gen-ambiente**

Un punto clave para una lectura actualizada es que la relación cannabis-psicosis debe entenderse como un fenómeno gen-ambiente con componentes bidireccionales. La adolescencia representa una ventana de vulnerabilidad debido a procesos de maduración cortical, reorganización sináptica y mielinización; la exposición al THC durante este periodo podría favorecer trayectorias neurodesarrollativas con menor reserva funcional o mayor inestabilidad neuroquímica en individuos predispuestos [17, 21].

Por otra parte, estudios genéticamente informados sugieren la existencia de una susceptibilidad compartida entre el uso de cannabis y los trastornos psicóticos, es decir, factores genéticos que aumentan simultáneamente la probabilidad de consumo y el riesgo de psicosis, lo que obliga a interpretar con cautela una dirección causal simple [18].

Este marco es compatible con escenarios clínicos en los que síntomas prodrómicos o rasgos de vulnerabilidad incrementan la probabilidad de consumo (por ejemplo, como forma de automedicación), mientras que la exposición al cannabis, particularmente, a productos de alta potencia, puede disminuir el umbral para la transición a psicosis o adelantar su manifestación en individuos con un riesgo basal elevado [16–18].

### **Modificadores de riesgo: potencia, frecuencia, edad y trastorno por uso**

Los factores de mayor riesgo para el desarrollo de esquizofrenia asociados al consumo de cannabis son múltiples, entre los que destaca el inicio a edades tempranas, particularmente antes de los 15 años [21]. Asimismo, el uso frecuente y prolongado o el consumo de variedades con alto contenido de THC incrementan el riesgo, al igual que la presencia de antecedentes familiares de psicosis o esquizofrenia [7, 19–21].

La edad constituye un factor crítico debido al estado de intensa remodelación cerebral durante la adolescencia; la exposición al THC interfiere con procesos como la poda sináptica, la migración neuronal y la mielinización, alterando la estructura y la conectividad cerebral en regiones clave [21].

De igual manera, la concomitancia con estrés, experiencias traumáticas o el consumo de otras sustancias psicoactivas amplifica el riesgo de desarrollar esquizofrenia [17, 19].

Más que la dicotomía “consume/no consume”, la evidencia actual apunta a un patrón de riesgo dependiente de la intensidad del consumo, la potencia del THC y la edad de inicio. La asociación con psicosis es mayor cuando el consumo comienza en etapas tempranas y se refuerza con el incremento de la potencia del THC observado en productos contemporáneos [19, 21].

Asimismo, el diagnóstico de trastorno por uso de cannabis se asocia con una relación particularmente robusta con esquizofrenia, con señales de mayor magnitud en varones jóvenes en estudios poblacionales recientes [20]. En el ámbito clínico, deben considerarse además cofactores que amplifican el riesgo, como estrés crónico, trauma, consumo concomitante de otras sustancias y condiciones previas de vulnerabilidad. Estos elementos son consistentes con modelos de carga alostática y con la participación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal como modulador de la expresión psicótica [17, 19].

### **Implicaciones en salud pública**

La implicación práctica más clara es preventiva y estratificada por riesgo: el mensaje no es que “cannabis = esquizofrenia”, sino que existe un subgrupo para el cual el consumo de cannabis, en

particular cuando se caracteriza por alto contenido de THC, inicio precoz y uso frecuente, puede operar como acelerador o desencadenante del trastorno [7, 19–21].

En el ámbito clínico, esto se traduce en: (a) tamizaje sistemático del consumo de cannabis, considerando edad de inicio, frecuencia, potencia y relación THC:CBD; (b) identificación de vulnerabilidad individual, incluyendo historia familiar de psicosis, presencia de síntomas prodrómicos y antecedentes de trauma; y (c) implementación de intervenciones tempranas y estrategias de psicoeducación focalizadas en adolescentes y sus familias [7, 16, 20].

A nivel poblacional, la evidencia disponible respalda políticas y estrategias de reducción de riesgo centradas en retrasar la edad de inicio del consumo, limitar la exposición a productos de alta potencia y fortalecer campañas de alfabetización en salud mental, con énfasis en poblaciones vulnerables [19–21].

### Limitaciones y agenda de investigación

A pesar de la consistencia de la asociación observada, la literatura disponible presenta limitaciones que deben hacerse explícitas, entre las que destacan el predominio de diseños observacionales y retrospectivos, la medición heterogénea del consumo de cannabis —incluida la escasa precisión en la cuantificación de la potencia real y la proporción THC:CBD—, la dependencia de autoinformes y la dificultad para controlar factores de confusión relevantes, como trauma, comorbilidades psiquiátricas, policonsumo y vulnerabilidad preexistente [7, 19–21].

Estas limitaciones impiden establecer una relación causal lineal y apoyan, en cambio, un modelo de riesgo multideterminado. En consecuencia, se requieren estudios longitudinales con una cuantificación precisa de la exposición (dosis, potencia y relación THC:CBD), así como la integración de biomarcadores, neuroimagen y diseños genéticamente informados que permitan modelar con mayor rigor las interacciones gen-ambiente, por ejemplo, variantes en COMT y AKT1, y los mecanismos implicados en la transición a psicosis [16, 17].

### Conclusión

El objetivo de la presente investigación fue explorar críticamente la relación entre el consumo de cannabis y el riesgo de desarrollar esquizofrenia, con énfasis en los mecanismos neurobiológicos. Aunque la esquizofrenia es un trastorno multifactorial, en el que convergen factores genéticos, ambientales y del neurodesarrollo, múltiples estudios han identificado el consumo de cannabis como un factor que incrementa significativamente el riesgo de aparición del trastorno, particularmente en individuos con una vulnerabilidad genética o neurobiológica. En este contexto, un consumo elevado de THC puede dar como resultado la precipitación del primer episodio psicótico o la aceleración de la aparición de los síntomas.

El consumo de cannabis incrementa el riesgo de esquizofrenia mediante la alteración del sistema endocannabinoide y dopaminérgico; interfiere en procesos del neurodesarrollo durante la adolescencia, dejando vulnerabilidades (epi) genéticas, así como una desregulación del eje de respuesta a estrés. Al perturbarse la estabilidad neuroquímica y estructural, se favorece la aparición de síntomas psicóticos y, eventualmente, manifestaciones de la esquizofrenia en individuos vulnerables.

Es importante destacar que, si bien, la mayoría de los consumidores de cannabis no desarrollan esquizofrenia, en individuos que presenten una “vulnerabilidad” preexistente, ya sea por factores genéticos, epigenéticos o del neurodesarrollo, el consumo intensivo y precoz actúa como un factor desencadenante y/o acelerador de la enfermedad, adelantando la aparición de la sintomatología y empeorando el pronóstico.

Son determinantes también la potencia y proporción del THC, así como del CBD; mientras que el THC facilita los efectos psicoactivos y disfuncionales en la neurotransmisión, el CBD tiene propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias que pueden mitigar estos efectos. Por ello, las variedades con alto contenido de THC y menor CBD se asocian con un mayor riesgo de síntomas psicóticos y al adelanto en la aparición de esquizofrenia.

Es importante mencionar que la evidencia actual sobre el vínculo entre el consumo de cannabis y el incremento de riesgo de esquizofrenia, a pesar de existir, presenta ciertas limitaciones metodológicas; la mayoría de los estudios son observacionales o

retrospectivos, lo que impide establecer relaciones causales directas. A esto se suma la dificultad para controlar la interacción de múltiples variables: factores ambientales, experiencias traumáticas, consumo concomitante de otras sustancias y predisposición genética, representando un límite crucial para aislar el efecto específico del cannabis por sí solo en los síntomas psicóticos, dejando de lado la heterogeneidad de la muestra.

Asimismo, la mayoría se basan en medidas no específicas con una mínima precisión en la cuantificación del consumo de cannabis, o empleando autoinformes que no permiten determinar con especificidad la dosis, frecuencia, duración y composición de la misma.

Quedan pendientes investigaciones que profundicen en las interacciones genético-ambientales de variantes en COMT o AKT1 ante la respuesta a THC.

## Conflicto de intereses

Los autores no declararon conflictos de interés.

## Financiamiento

No se contó con financiamiento para la elaboración y publicación del manuscrito.

## Bibliografía

1. Leucht, S., Sifakis, S., McGrath, J.J. et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* 11, 83 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00667-6>
2. Rock EM, Parker LA. Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:1-13. doi: 10.1007/978-3-030-57369-0\_1. PMID: 33332000.
3. Alves P, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G. Cannabis sativa: Much more beyond  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Res*. 2020 Jul;157:104822. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104822. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335286.
4. Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*. 2023 Feb 1;111(3):302-327. doi: 10.1016/j.neuron.2022.12.022. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36638804; PMCID: PMC9898277.
5. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 2001 Feb;178:101-6. doi: 10.1192/bjp.178.2.101. PMID: 11157422.
6. Chayasirisobhon S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *Perm J*. 2020 Dec;25:1-3. doi: 10.7812/TPP/19.200. PMID: 33635755; PMCID: PMC8803256.
7. West ML, Sharif S. Cannabis and Psychosis. *Psychiatr Clin North Am*. 2023 Dec;46(4):703-717. doi: 10.1016/j.psc.2023.03.006. PMID: 37879833.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. text rev. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2022.
9. Tripathi M. Understanding schizophrenia: a comprehensive overview. *Int J Current Sci*. 2024;14(3):248-50.
10. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry*. 2012;11(2):73-79.
11. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022 Jan 29;399(10323):473-486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X. PMID: 35093231.
12. Crawford P, Go KV. Schizophrenia. *Am Fam Physician*. 2022 Oct;106(4):388-396. PMID: 36260895.
13. Nieto R, Carrasco A, Corral S, Castillo R, Gaspar P, Bustamante L, Silva H. BDNF as a biomarker of cognition in schizophrenia/psychosis: an updated review. *Front Psychiatry*. 2021;12:660749.
14. Fujihara K. Beyond the  $\gamma$ -aminobutyric acid hypothesis of schizophrenia. *Front Cell Neurosci*. 2023 Apr 24;17:1161608. doi:10.3389/fncel.2023.1161608.
15. Schoretsanitis G. The Role of Neurotransmitters in Schizophrenia. *Neurosci Psychiatry Open Access*. 2024;7(4):239-41. doi:10.47532/npoa.2024.7(4).239-241.

16. Rentero D, Arias F, Sánchez-Romero S, Rubio G, Rodríguez-Jiménez R. Cannabis-induced psychosis: clinical characteristics and its differentiation from schizophrenia with and without cannabis use. *Adicciones*. 2021 Mar 31;33(2):95-108. English, Spanish. doi: 10.20882/adicciones.1251. PMID: 32677690.
17. Hill KP, Gold MS, Nemeroff CB, McDonald W, Grzenda A, Widge AS, Rodriguez C, Kraguljac NV, Krystal JH, Carpenter LL. Risks and Benefits of Cannabis and Cannabinoids in Psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2022 Feb;179(2):98-109. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.21030320. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34875873.
18. Cheng W, Parker N, Karadag N, Koch E, Hindley G, Ickick R, Shadrin A, O'Connell KS, Bjella T, Bahrami S, Rahman Z, Tesfaye M, Jaholkowski P, Rødevand L, Holen B, Lagerberg TV, Steen NE, Djurovic S, Dale AM, Frei O, Smeland OB, Andreassen OA. The relationship between cannabis use, schizophrenia, and bipolar disorder: a genetically informed study. *Lancet Psychiatry*. 2023 Jun;10(6):441-451. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00143-8. PMID: 37208114; PMCID: PMC10311008.
19. Petrilli K, Ofori S, Hines L, Taylor G, Adams S, Freeman TP. Association of cannabis potency with mental ill health and addiction: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2022 Sep;9(9):736-750. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00161-4. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35901795.
20. Hjorthøj C, Compton W, Starzer M, Nordholm D, Einstein E, Erlangsen A, Nordentoft M, Volkow ND, Han B. Association between cannabis use disorder and schizophrenia stronger in young males than in females. *Psychol Med*. 2023 Nov;53(15):7322-7328. doi: 10.1017/S0033291723000880. Epub 2023 May 4. PMID: 37140715; PMCID: PMC10719679.
21. McDonald AJ, Kurdyak P, Rehm J, Roerecke M, Bondy SJ. Age-dependent association of cannabis use with risk of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2024 Aug;54(11):2926-2936. doi: 10.1017/S0033291724000990. Epub 2024 May 22. PMID: 38775165.



## Revisión de la literatura: Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con el deterioro cognitivo

Literature review: Type 2 diabetes mellitus and its relationship with cognitive impairment

Marlon R Dionisio <sup>1,2</sup>, Paola L. Dávila Nicio <sup>1</sup>, Edith González Guevara <sup>1,2</sup>

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad Lamar, Centro Universitario Vallarta. <sup>1</sup>

Laboratorio de Neurofarmacología Molecular y Nanotecnología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. <sup>2</sup>

### Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

Maureen Yolanda Salas-Isaac  
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio  
Alcalde", Universidad de Guadalajara,  
México.

### \*Correspondencia

Edith González Guevara, PhD  
Investigador en Ciencias Médicas.  
Laboratorio de Neurofarmacología  
Molecular y Nanotecnología. Instituto  
Nacional de Neurología y Neurocirugía  
MVS

Correo:  
edith.gonzalez@innn.edu.mx

Recibido: 23 de mayo, 2025.

Aceptado: 07 de julio, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

### Cómo citar este artículo:

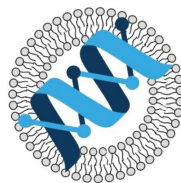
Dionisio MR, Dávila-Nicio PL, González-Guevara E. Revisión de la literatura: Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con el deterioro cognitivo. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 74-81.

### Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) contribuye al deterioro cognitivo mediante diversos mecanismos interrelacionados. El exceso de glucosa induce la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que activa vías inflamatorias que favorecen la pérdida sináptica y el daño neuronal. La hiperglucemia también afecta a las células endoteliales y engrosa la membrana basal de los capilares cerebrales, esto genera disfunción endotelial, lo que incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y conduce a isquemia crónica de la sustancia blanca, interrumpiendo redes neuronales esenciales para la memoria.

Además, la DMT2 se asocia con resistencia a la insulina en el cerebro, lo que altera rutas metabólicas, necesarias para la plasticidad sináptica y la consolidación de la memoria. A esto se suma el daño mitocondrial provocado por el estrés oxidativo, que reduce la producción de ATP y agrava la pérdida neuronal. Estos procesos actúan de forma sinérgica comprometiendo aún más la función cerebral, culminando en el deterioro cognitivo progresivo característico de muchos pacientes con DMT2.

**Palabras clave:** Deterioro cognitivo, Diabetes Mellitus tipo 2, daño endotelial, resistencia a la insulina.



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se caracteriza por la insuficiencia en la producción de insulina por las células beta del páncreas, resistencia a la insulina y defectos del sistema de incretinas modificando el metabolismo de grasas y proteínas [1, 2].

En México, el sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2 (SVEHDMT2), durante el cuarto trimestre del 2024, reportó un total de 43, 720 ingresos hospitalarios con el diagnóstico de DMT2, de estos casos el sexo femenino se encontró en mayor representación en los grupos de edad de 55 a 59 años mientras que, para el sexo masculino, los grupos de edad van de los 60 a 64 años, lo que representa un desafío sociodemográfico en la salud pública de México. La dirección general de epidemiología en México, informa sobre la prevalencia y aumento de este padecimiento, aunado al incremento de las alteraciones de la función cognitiva en estos pacientes [3].

El deterioro cognitivo se evalúa como un estado de afectación a los dominios cognitivos, como la memoria, el aprendizaje, la atención, la función ejecutiva, el lenguaje, la función perceptivo-motora y la cognición social [4], comúnmente se relaciona como un

## Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) contributes to cognitive decline through a number of interrelated mechanisms. Excess glucose induces the formation of reactive oxygen species (ROS), which activates inflammatory pathways that promote synaptic loss and neuronal damage. Hyperglycemia also affects endothelial cells and thickens the basement membrane of brain capillaries, this generates endothelial dysfunction, which increases the permeability of the blood-brain barrier and leads to chronic ischemia of the white matter, interrupting neural networks essential for memory.

In addition, T2DM is associated with insulin resistance in the brain, which alters metabolic pathways, necessary for synaptic plasticity and memory consolidation. Added to this is mitochondrial damage caused by oxidative stress, which reduces ATP production and aggravates neuronal loss. These processes act synergistically to further compromise brain function, culminating in the progressive cognitive decline characteristic of many patients with T2DM.

**Keywords:** Cognitive impairment, Diabetes Mellitus type 2, endothelial damage, insulin resistance

antecedente para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, sin embargo, es importante reconocer si el deterioro cognitivo es o no secundario a otros eventos (trastornos sistémicos, neurológicos, psiquiátricos) [5, 6]. En el año 2007, Mejía-Arango S et al., [7] reportaron el primer análisis multivariado que relaciona el deterioro cognitivo en la población mexicana adulta, con comorbilidades como la diabetes mellitus, enfermedad cerebral, depresión y, encontraron que existe un incremento de 3.3 a 7 % de deterioro cognitivo y dependencia siendo el sexo femenino el más afectado [7]. Por lo anteriormente descrito, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura para encontrar la información publicada que correlacione el deterioro cognitivo y la diabetes mellitus tipo 2 en México.

## Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Google Scholar, utilizando las palabras clave "Cognitive Impairment" or "diabetes mellitus type 2" and "México". No se determinó un periodo de tiempo.

Se incluyeron artículos originales, revisiones bibliográficas, en español e inglés, se excluyeron publicaciones sin relación al tema o datos insuficientes. Obteniendo como resultado de la

búsqueda, un total de 40 artículos de los cuales están incluidos 33 publicaciones en este estudio. Siete estudios se excluyeron debido a que la información que presentaban no tenía relación con el tema de la revisión.

## Resultados

La creciente prevalencia de DMT2 y la tendencia de envejecimiento en la población, nos obligan a reconocer la existencia de varias complicaciones ocasionadas por el estado de hiperglucemia crónico, uno de los más relevantes en los últimos años es la demencia en pacientes con DMT2. En nuestra búsqueda se analizaron un total de 33 artículos obtenidos a partir de las búsquedas en Google Scholar y PubMed, donde se describen los probables mecanismos de acción de la DMT2 y el deterioro cognitivo y la relevancia que tiene este tema, se recuperaron 5 estudios realizados en la población mexicana donde aplicaron pruebas para evaluar el deterioro cognitivo (Mini-mental test, MoCA) en pacientes con DMT2 correlacionándolo con la duración de la enfermedad y los patrones de daño asociados a la hiperglucemia y al déficit cognitivo (tabla 1) [7-11].

Los otros 28 estudios incluidos en la presente revisión, presentan información de los mecanismos fisiopatológicos de los pacientes con diabetes, que

**Tabla 1.** Resultados de estudios de Diabetes Mellitus y deterioro cognitivo en México

| Autor                               | Lugar donde fue publicado | Tipo de estudio                                       | Lugar de realización       | Edad media de prevalencia | Prevalencia Diabetes Mellitus | Prevalencia de deterioro cognitivo | Prevalencia de enfermedades crónicas                              |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Mejía-Arango et al (2007) [8]       | PubMed                    | Descriptivo, observacional                            | México                     | 72.5                      | 2.07%                         | 7%                                 | 3.3% deterioro cognitivo acompañado de dependencia funcional      |
| Coronel-Chacón et al (2013) [9]     | Google Scholar            | Cuantitativo descriptivo, observacional y prospectivo | Ciudad de México           | 66 y 70 años              | 29%                           | 18%                                | Población con diabetes mellitus tipo 2 con polifarmacia en el 51% |
| Salinas-Contreras et al (2013) [10] | Google Scholar            | Longitudinal prospectivo de cohorte fijo              | Ciudad de México           | 73 a 77 años              | 24.8%                         | 20%                                | Una incidencia de 1.87 de desarrollar deterioro cognitivo         |
| Bello-Chavolla et al. (2017) [11]   | Google Scholar            | Transversal y de cohorte                              | Coyoacán, Ciudad de México | 77.7 años                 | 100%                          | 14.1%                              | 36% de los pacientes presentan una dieta rica en carbohidratos.   |
| Camarillo et al (2023) [12]         | Google Scholar            | Transversal                                           | México                     | 68.4 años                 | 100%                          | 15.4%                              | 28.6% de los pacientes presentan obesidad e hipertensión 58.6%    |

pueden estar asociados al deterioro cognitivo, sin embargo, no realizan pruebas que evalúen el deterioro cognitivo (Mini-mental o MoCA). Describen las alteraciones y complicaciones que pueden estar asociadas al deterioro cognitivo en personas con diabetes, dentro de estos procesos patológicos se encuentran la disfunción endotelial, las lesiones en la barrera hematoencefálica, la desmielinización o pérdida axonal, la lesión peroxidativa de las membranas celulares, la hipertensión arterial, la retinopatía. Además de la resistencia a la insulina y la participación de esta en el sistema nervioso.

#### **Alteraciones asociadas al daño inducido por la DMT2 que se relacionan con el deterioro cognitivo.**

Los pacientes con DMT2 presentan complicaciones

microvasculares y macrovasculares, debido a la disfunción endotelial ocasionada por la acumulación de lípidos y agregados de proteínas que produce daño en las células endoteliales, activando una serie de procesos inflamatorios en cascada (producción de especies reactivas de oxígeno, activación de las metaloproteasas de la matriz, liberación de sustancias vasodilatadoras), desencadenando un proceso inflamatorio-proliferativo que, contribuye a la propagación de la inflamación y la perturbación vascular. Es importante, por lo tanto, la comprensión de los mecanismos bioquímicos que contribuyen al daño endotelial de los pacientes con DMT2, debido a que estos factores son relevantes para determinar el posible origen y desarrollo del deterioro cognitivo de origen vascular [12, 13].

Una consecuencia de la disfunción endotelial es la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE). Los

procesos inflamatorios generados en el endotelio de los vasos sanguíneos son capaces de inducir el aumento de mediadores inflamatorios y esto produce la exposición del parénquima cerebral a proteínas sanguíneas de gran peso molecular (trombina, fibrina, plasmina y hemoglobina, hierro de glóbulos rojos lisados) estos cambios producen actividad neuronal anormal en la zona de lesión. Estos cambios resultan en una alteración del acoplamiento trófico entre las células vasculares y cerebrales, dañando específicamente a la sustancia blanca, particularmente susceptible a la desmielinización y la pérdida axonal. Ambos procesos, la desmielinización y la pérdida axonal influyen en los cambios funcionales cerebrales que se originan en pacientes con deterioro cognitivo o en la atrofia cerebral [14, 15].

Pacientes con DMT2 presentan concentraciones elevadas de amilina, una hormona capaz de cruzar la BHE, cuya función es regular la saciedad. El depósito de amilina en vasos sanguíneos cerebrales induce la disrupción de la pared vascular, además provoca pérdida de las uniones estrechas [16]. En un modelo murino de hiperamilinemia, se presenta una reducción de 50% de tirosina en el cerebro, dado su papel en el mantenimiento de la química cerebral como precursor de las catecolaminas (dopamina, norepinefrina, epinefrina), esto puede contribuir al aumento de la morbilidad y la mortalidad en diabéticos a nivel multisistémico, más allá de los efectos sobre el metabolismo de la glucosa [17]. La acumulación de amilina, altera la integridad de la membrana neuronal, lo que expone los lípidos insaturados a las especies reactivas de oxígeno basales y aumenta la producción de aldehídos reactivos, provocando un bloqueo de la peroxidación lipídica en neuronas en cultivo [18-19]. Estudios realizados en cerebros de pacientes que presentaron la enfermedad de Alzheimer, se encontró que la amilina se acumula, especialmente en pacientes con DMT2 [18, 19]. Estos hallazgos muestran un mecanismo que contribuye a la neurodegeneración y también sugiere un vínculo directo entre la DMT2 y el deterioro cognitivo.

En adultos mayores con DMT2, tanto las enfermedades cardiovasculares como el deterioro cognitivo son comunes. Se considera que, debido a la cronicidad de la enfermedad cardiovascular, específicamente la hipertensión arterial (HTA), se

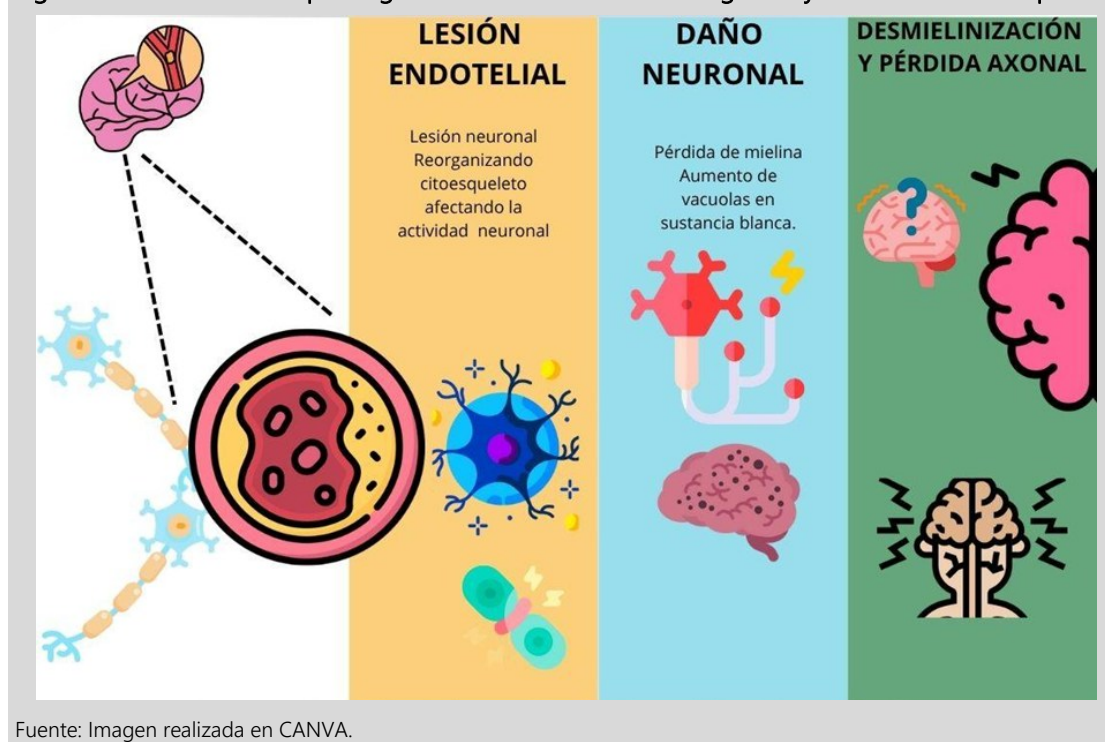
genera daño al endotelio de los vasos sanguíneos desarrollando hipoperfusión cerebral crónica, inflamación y trombos que pueden exacerbar el deterioro cognitivo [20]. Estudios observacionales realizados en pacientes con HTA y DMT2 muestran que la presión arterial diastólica alta es un factor de comorbilidad con la DMT2 y es, además, un factor predictivo del desarrollo de deterioro cognitivo y de demencia vascular [21-22]. Estudios de imagen como resonancias magnéticas cerebrales estructurales y de difusión, realizados en adultos mayores y de mediana edad con DMT2 e HTA, mostraron cambios macroestructurales y microestructurales [23].

Asociado a las alteraciones microvasculares observadas en los pacientes con DMT2, están los pacientes que presentan retinopatía y que, además, desarrollan deterioro cognitivo. Esta relación no tiene un mecanismo que describa o relacione directamente como las anomalías microvasculares observadas en la retinopatía diabética incrementan el deterioro cognitivo [24, 25]. Sin embargo, un estudio realizado en pacientes con retinopatía diabética describe que el 42% de ésta población estudiada presentó riesgo de demencia comparado con una población sin retinopatía diabética [26].

### La insulina y su participación en el cerebro

Aunque los receptores de la insulina se expresan en todos los tipos de células [27], existe expresión diferencial cuando hablamos de las neuronas, encontrando una mayor densidad de expresión de los receptores en el bulbo olfatorio, hipotálamo, hipocampo, corteza cerebral, cuerpo estriado y cerebelo [28]. La insulina entra al cerebro principalmente mediante transporte selectivo a través de las células endoteliales capilares de la barrera hematoencefálica [29]. Cuando hay resistencia a la insulina, la relación líquido cefalorraquídeo y suero se reduce, aumentando los factores de riesgo para desarrollar enfermedades neurodegenerativas [30,31]. La insulina mejora el crecimiento de las neuronas, modula la liberación y la captación de catecolaminas, regula el tráfico de canales iónicos, por lo que desempeña un papel importante para la comunicación presináptica y postsináptica [32]. A nivel cerebral también se presenta la resistencia a la insulina, esta falta de respuesta celular, puede deberse a la regulación

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos asociados a deterioro cognitivo y Diabetes Mellitus tipo 2



negativa de los receptores de insulina, a la incapacidad de estos para unirse a la insulina o a una activación defectuosa de la cascada de señalización de la insulina [33]. La resistencia a la insulina cerebral está asociada con cambios en la regulación de receptores, liberación de neurotransmisores y en la neuroplasticidad [34]. Estos cambios se han observado en estudios de imagen realizados en adultos y adolescentes con DMT2, en los que se encontraron anomalías microestructurales y cognitivos los cuales, pueden ser un marcador de daño cerebral [35].

## Conclusión

El análisis realizado a los estudios encontrados en esta revisión, muestra que existen varios eventos patológicos asociados a la DMT2 que, pueden estar participando en el deterioro cognitivo. El daño vascular, la alteración de la barrera hematoencefálica, la generación de factores de estrés oxidativo que participan en el daño cognitivo. Las anomalías microestructurales reportadas en personas de mediana edad y mayores asociadas a mayor duración de la diabetes, un mal control glucémico, así como otras complicaciones como la hipertensión, participan en el deterioro cognitivo.

Aún no está claro si el deterioro cognitivo asociado a la DMT2 o la demencia se relacionan únicamente con efectos cerebrovasculares, del envejecimiento o de la neurodegeneración. Se necesita realizar estudios que nos permitan determinar mecanismos fisiopatológicos asociados al deterioro cognitivo en pacientes diabéticos (figura 1).

## Agradecimientos

Agradecemos a la Fundación Armstrong por la beca de pregrado otorgada al MD Marlon R Dionisio.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento externo.

## Bibliografía

1. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present,

- and future. *Lancet* [Internet]. Marzo de 2014; 383(9922):1068-83. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62154-6)
2. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* [Internet]; 383(9922):1068-83. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62154-6)
3. Dirección General de Epidemiología, [www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia](http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia).
4. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TS, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology* [Internet]; 90(3):126-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004826>
5. Huey ED, Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Brickman AM, Manoochehri M, Mez J, DeCarli C, Devanand DP, Mayeux R. Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample. *Alzheimers Amp Dement* [Internet]. 1 de marzo de 2013; 9(6):632-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.10.014>
6. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* [Internet]. 1 de marzo de 1999; 56(3):303. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
7. Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A, Villa A, Ruiz-Arregui L, Gutiérrez-Robledo LM. Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2007 ; 49:s475—s481. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s0036-36342007001000006>
8. Coronel Chacón MD, Carmona Mejía B, Ponce-Gómez G. Deterioro cognitivo en ancianos diabéticos hospitalizados en medicina interna en un hospital de segundo nivel de atención en México, Distrito Federal. *Rev Enfermeria Neurol* [Internet]. 30 de abril de 2013 [consultado el 20 de mayo de 2025];12(1):5-9. Disponible en: <https://doi.org/10.37976/enfermeria.v12i1.150>
9. Salinas-Contreras RM, Hiriart-Urdanivia M, Acosta-Castillo I. Diabetes mellitus y su asociación con demencia y deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de población urbana y rural. *Arch Neurocien*. 30 de abril de 2013 [consultado el 20 de mayo de 2025] 2013;18(Suppl. 1):1-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47886>
10. Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev* [Internet]. Enero de 2017 [consultado el 20 de mayo de 2025];75(suppl 1):4-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw030>
11. Camarillo J, Villarreal Rizzo A, Cabrero Castro JE, Downer B. Differences in the Cognitive Function of Mexican Adults Aged 60 and Older with Self-Reported Diabetes in 2001 and 2018. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 23 de agosto de 2023 [consultado el 20 de mayo de 2025];1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/jad-230286>
12. Beckman JA, Creager MA. Vascular Complications of Diabetes. *Circ Res* [Internet]. 27 de mayo de 2016 [consultado el 22 de mayo de 2025];118(11):1771-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306884>
13. BASTA, G. "Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes". *Cardiovascular Research*, vol. 63, n.º 4, septiembre de 2004, págs. 582–92, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.05.001>.
14. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron* [Internet]. Noviembre de 2013 [consultado el 22 de mayo de 2025];80(4):844-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>
15. Srodulski, Sarah et al. "Neuroinflammation and neurologic deficits in diabetes linked to brain accumulation of amylin". *Molecular Neurodegeneration*, vol. 9, n.º 1, 2014, pág. 30, <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-30>.
16. Ly, Han et al. "Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia". *Annals of*

- Neurology, vol. 82, n.º 2, julio de 2017, págs. 208–22, <https://doi.org/10.1002/ana.24992>.
17. Ilaowy, Amro et al. "Human amylin proteotoxicity impairs protein biosynthesis, and alters major cellular signaling pathways in the heart, brain and liver of humanized diabetic rat model in vivo". *Metabolomics*, vol. 12, n.º 5, abril de 2016, <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1022-9>.
  18. Mattson MP, Rydel RE. Amyloid ox-tox transducers. *Nature* [Internet]. Agosto de 1996 [consultado el 22 de mayo de 2025]; 382 (6593):674-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/382674a0>.
  19. Verma, Nirmal et al. "Intraneuronal Amylin Deposition, Peroxidative Membrane Injury and Increased IL-1 $\beta$  Synthesis in Brains of Alzheimer's Disease Patients with Type-2 Diabetes and in Diabetic HIP Rats". *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 53, n.º 1, junio de 2016, págs. 259–72, <https://doi.org/10.3233/jad-160047>.
  20. Forette, Françoise y François Boller. "Hypertension and the risk of dementia in the elderly". *The American Journal of Medicine*, vol. 90, n.º 3, marzo de 1991, págs. S14–S19, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90430-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90430-6).
  21. Hassing, L. B. "Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study". *Age and Ageing*, vol. 33, n.º 4, abril de 2004, págs. 355–61, <https://doi.org/10.1093/ageing/afh100>.
  22. Bruce, D. G. et al. "Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes". *Diabetologia*, vol. 51, n.º 2, diciembre de 2007, págs. 241–48, <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0894-7>.
  23. Cox, Simon R. et al. "Associations between vascular risk factors and brain MRI indices in UK Biobank". *European Heart Journal*, vol. 40, n.º 28, marzo de 2019, págs. 2290–300, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz100>.
  24. Hugenschmidt, Christina E. et al. "The Cross-sectional and Longitudinal Associations of Diabetic Retinopathy With Cognitive Function and Brain MRI Findings: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial". *Diabetes Care*, vol. 37, n.º 12, septiembre de 2014, págs. 3244–52, <https://doi.org/10.2337/dc14-0502>.
  25. Ding, J. et al. "Retinal microvascular abnormalities and cognitive dysfunction: a systematic review". *British Journal of Ophthalmology*, vol. 92, n.º 8, julio de 2008, págs. 1017–25, <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.141994>.
  26. Exalto, Lieza G. et al. "Severe Diabetic Retinal Disease and Dementia Risk in Type 2 Diabetes". *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 42, s3, septiembre de 2014, págs. S109–S117, <https://doi.org/10.3233/jad-132570>.
  27. Dyer, Adam H. et al. "The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity". *Neuroscience*, vol. 325, junio de 2016, págs. 89–99, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.056>.
  28. Werther, George a. et al. "Localization and Characterization of Insulin Receptors in Rat Brain and Pituitary Gland Usingin VitroAutoradiography and Computerized Densitometry\*". *Endocrinology*, vol. 121, n.º 4, octubre de 1987, págs. 1562–70, <https://doi.org/10.1210/endo-121-4-1562>.
  29. Pardridge, William M. et al. "Human Blood-Brain Barrier Insulin Receptor". *Journal of Neurochemistry*, vol. 44, n.º 6, junio de 1985, págs. 1771–78, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb07167.x>.
  30. Banks, William A. "The source of cerebral insulin". *European Journal of Pharmacology*, vol. 490, n.º 1-3, abril de 2004, págs. 5–12, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.040>.
  31. Banks, William A. et al. "Transport of Insulin Across the Blood-Brain Barrier: Saturability at Euglycemic Doses of Insulin". *Peptides*, vol. 18, n.º 9, enero de 1997, págs. 1423–29, [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(97\)00231-3](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(97)00231-3).
  32. Van Der Heide, Lars P. et al. "Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-d-aspartate receptor and phosphatidyl-inositol-3-kinase-dependent manner". *Journal of*

- Neurochemistry, vol. 94, n.º 4, junio de 2005, págs. 1158–66, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03269.x>.
33. Mielke, John G. et al. "A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance". *Journal of Neurochemistry*, vol. 93, n.º 6, abril de 2005, págs. 1568–78, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03155.x>.
34. Arnold, Steven E. et al. "Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums". *Nature Reviews Neurology*, vol. 14, n.º 3, enero de 2018, págs. 168–81, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185>.
35. Brundel, Manon et al. "Brain imaging in type 2 diabetes". *European Neuropsychopharmacology*, vol. 24, n.º 12, diciembre de 2014, págs. 1967–81, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.023>.



**Editado por:**

Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

**\*Correspondencia**

Carlos Domínguez-Vargas

**Correo:**

carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

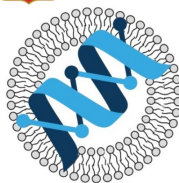
**Recibido:** 25 de octubre, 2025.

**Aceptado:** 05 de noviembre, 2025.

**Publicado:** 25 de mayo, 2026.

**Cómo citar este artículo:**

Domínguez-Vargas C, Ramírez-Flores SJ,  
Sustaita-Alcaraz SE, Neri-Mendoza S,  
Álvarez-Dávalos CM, Robles-Loera DM,  
Márquez-González DJ, Aceves-Castillo DH,  
García-Hernández JE, Saldaña-Cruz AM.  
Farmacogenómica de la Nitrofurantoína:  
Variantes genéticas implicadas en la  
respuesta y la toxicidad. Universidad de  
Guadalajara, México. Ósmosis Revista  
Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 82-88.



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Farmacogenómica de la Nitrofurantoína: Variantes genéticas implicadas en la respuesta y la toxicidad

### Pharmacogenomics of Nitrofurantoin: Genetic Variants Involved in Response and Toxicity

Carlos Domínguez-Vargas<sup>1</sup>, Samantha Jonnue Ramírez-Flores<sup>1</sup>, Salvador Emiliano Sustaita-Alcaraz<sup>2</sup>, Samuel Neri-Mendoza<sup>3</sup>, Carina Mariel, Álvarez-Dávalos<sup>1</sup>, Diana Margarita Robles-Loera<sup>1</sup>, Dante Joel Márquez-González<sup>1</sup>, Diego Humberto Aceves-Castillo<sup>1</sup>, Jesús Eduardo García-Hernández<sup>1</sup>, Ana Miriam Saldaña-Cruz<sup>4</sup>.

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>1</sup>

Maestría en Microbiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>2</sup>

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. <sup>3</sup>

Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>4</sup>

### Resumen

La nitrofurantoína es un antimicrobiano de primera línea para infecciones urinarias no complicadas, cuya variabilidad en eficacia y seguridad podría estar influida por factores genéticos. Este estudio tuvo como objetivo describir variantes asociadas a la respuesta a nitrofurantoína reportadas en el GWAS Catalog (rasgo OBA\_2040118). Se realizó un análisis secundario de registros hasta octubre de 2025, filtrando el rasgo correspondiente y extrayendo información como rsID, región génica, odds ratio, intervalos de confianza, valor p y tamaño muestral. Se identificaron cuatro asociaciones provenientes de un único estudio en población europea (64 casos y 10,588 controles): rs72696020 (HISLA, OR=7.8;  $p=6 \times 10^{-8}$ ), rs6694270 (PAX7-TAS1R2, OR=2.59;  $p=2 \times 10^{-7}$ ), rs10404821 (C19orf81, OR=2.56;  $p=2 \times 10^{-7}$ ) y rs61858823 (NEK4P3-MYL6P3, OR=5.63;  $p=5 \times 10^{-7}$ ). La evidencia es limitada por la ausencia de replicación y la restricción a población europea. En conclusión, estos loci representan candidatos potenciales que requieren validación adicional.

**Palabras clave:** Nitrofurantoína; Farmacogenómica; Estudios de Asociación del Genoma Completo; Polimorfismo Genético; Respuesta a Medicamentos

### Introducción

La nitrofurantoína (NIT) es un antibiótico perteneciente al grupo de los nitrofuranos, que se utiliza como agente de primera línea en infecciones del tracto urinario no complicadas [1, 2]. Diversas guías la recomiendan como opción de primera línea: la guía IDSA para el manejo de infecciones de vías urinarias de 2025 [3], la guía de la European Association of Urology 2024 [4], la guía de JAMA Network Open [5], el American Journal of Kidney Diseases [6] y la guía NICE [7] la sitúan entre los tratamientos iniciales preferentes; además, la OMS la clasifica en el grupo Access de AWaRe por su utilidad empírica en infecciones urinarias no complicadas [8].

NIT es un profármaco reducido por nitro-reductasas bacterianas (NfsA/NfsB) a metabolitos reactivos que dañan múltiples dianas, lo que explica su acción multiblanco y

## Abstract

Nitrofurantoin (NIT) is a first-line treatment for uncomplicated urinary tract infections, although inter-individual variability in efficacy and safety may be influenced by genetic factors. This study aimed to describe genetic associations related to response to nitrofurantoin using data from the GWAS Catalog (trait OBA\_2040118). A secondary analysis of records downloaded in October 2025 was conducted, extracting information on rsID, mapped genes, odds ratios, confidence intervals, p-values, and sample sizes, followed by a descriptive summary. Four associations were identified from a single study involving European participants (64 cases and 10,588 controls): rs72696020 (HISLA, OR=7.8;  $p=6\times 10^{-8}$ ), rs6694270 (PAX7-TAS1R2, OR=2.59;  $p=2\times 10^{-7}$ ), rs10404821 (C19orf81, OR=2.56;  $p=2\times 10^{-7}$ ), and rs61858823 (NEK4P3-MYL6P3, OR=5.63;  $p=5\times 10^{-7}$ ). Evidence is limited by the lack of replication and restriction to one population. These loci represent promising candidates but require further validation and functional studies.

**Palabras clave:** Nitrofurantoin; Pharmacogenomics; Genome-Wide Association Study; Genetic Polymorphism; Drug Response

la baja tasa relativa de resistencia [1-2, 9]. Esta bioactivación depende de cofactores flavínicos y genera especies electrofílicas que inhiben la síntesis proteica y lesionan el material genético bacteriano [9, 10]. Desde el punto de vista de seguridad, la nitrofurantoína se asocia principalmente con efectos adversos gastrointestinales, reacciones pulmonares agudas y crónicas, y, de particular interés farmacogenómico, con lesión hepática inducida por fármacos (drug-induced liver injury, DILI), que puede manifestarse tanto en formas agudas como crónicas, incluyendo cuadros con características autoinmunes. [1-2, 9-10]

NIT es activa frente a los patógenos urinarios más frecuentes: *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus* spp.; la actividad frente a *Klebsiella/Enterobacter* es variable, mientras que presenta no susceptibilidad intrínseca o baja actividad frente al grupo *Proteaeae* (*Proteus*, *Morganella*, *Providencia*) y *Pseudomonas aeruginosa* [1-2, 11-12]. Debido a su escasa penetración tisular, no debe emplearse en

pielonefritis ni cuando se sospecha compromiso prostático [1-7].

En este contexto, la variabilidad interindividual en eficacia y seguridad, como la lesión hepática inducida por fármacos [13] sugiere un componente farmacogenómico. Por ello, sintetizamos la evidencia disponible en el GWAS Catalog para el rasgo "trait in response to nitrofurantoin" (OBA\_2040118) [14], con el fin de identificar loci candidatos y orientar estudios de replicación y biología funcional que evalúen su eventual traslación clínica.

Definimos respuesta a NIT conforme a la ontología del rasgo del GWAS Catalog (OBA\_2040118), que agrupa fenotipos relacionados con la reacción biológica/ clínica ante NIT, incluida la susceptibilidad a eventos adversos.

## Métodos

Se realizó un estudio secundario de base de datos, utilizando la información disponible en el GWAS Catalog. El 24 de octubre de 2025 se descargaron

todos los registros correspondientes al rasgo “trait in response to nitrofurantoin” (OBA\_2040118) [14], con el propósito de describir las variantes genéticas previamente asociadas a la respuesta a este fármaco.

Se incluyeron todas las asociaciones listadas para dicho rasgo, sin aplicar criterios de exclusión adicionales. Para cada registro se extrajeron los identificadores de variante (rsID), posición cromosómica, gen o genes mapeados, valor del odds ratio (OR) o BETA, su intervalo de confianza al 95% (IC95%), el valor de p, el tamaño muestral y la referencia bibliográfica correspondiente (año, PubMed ID). La frecuencia del alelo de riesgo se registró cuando estuvo disponible.

Los datos fueron organizados y ordenados de acuerdo con el valor de p para priorizar las asociaciones con mayor significancia estadística. Posteriormente, se construyó un resumen descriptivo de los loci identificados, sus genes adyacentes y el rango de efectos observados.

Dado que el GWAS Catalog es un repositorio curado de resultados primarios, la calidad metodológica depende del estudio original de donde provienen los datos. En este caso, todas las asociaciones correspondieron a un solo estudio realizado en población europea (PMID 28043905), con un tamaño muestral de 64 casos con evento adverso relacionado con nitrofurantoína y 10 588 controles.

El análisis se limitó a la descripción de los valores de OR, IC 95% y p, tal como fueron reportados originalmente, sin realizar ajustes adicionales.

Se reconocen como posibles fuentes de sesgo el tamaño muestral reducido, la homogeneidad étnica y la ausencia de replicación independiente.

## Resultados

Al analizar los registros del GWAS Catalog correspondientes al rasgo “trait in response to nitrofurantoin” (OBA\_2040118), se identificaron cuatro asociaciones significativas, todas derivadas de un único estudio publicado por Nicoletti et al. en *Gastroenterology* [13]. Este trabajo se realizó en una cohorte de ascendencia europea, compuesta por 64 casos con lesión hepática asociada al uso de nitrofurantoína y 10 588 controles. No se encontraron datos provenientes de otras poblaciones ni cohortes de replicación

independientes [13-14].

Las cuatro variantes genéticas mostraron valores de significancia estadística cercanos o ligeramente superiores al umbral clásico de GWAS ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ), con odds ratios (OR) que oscilaron entre 2.56 y 7.8, lo que sugiere una posible contribución de moderada a fuerte en la susceptibilidad individual a reacciones adversas frente al fármaco.

La asociación más sólida correspondió al polimorfismo rs72696020, localizado en el gen HSLA (cromosoma 14, posición 88 105 563), con un OR de 7.8 (IC 95% 3.52–14.66;  $p = 6 \times 10^{-8}$ ). Otras señales relevantes incluyeron rs6694270 en la región PAX7-TAS1R2 (OR 2.59; IC95% 1.81–3.71;  $p = 2 \times 10^{-7}$ ), rs10404821 en C19orf81 (OR 2.56; IC 95% 1.80–3.65;  $p = 2 \times 10^{-7}$ ) y rs61858823 en el locus NEK4P3-MYL6P3 (OR 5.63; IC 95% 2.88–11.02;  $p = 5 \times 10^{-7}$ ).

En ninguno de los registros se reportó la frecuencia del alelo de riesgo, lo que limita la interpretación poblacional de los hallazgos. Asimismo, los autores del estudio original no informaron replicación experimental ni análisis funcionales, por lo que las asociaciones deben considerarse exploratorias.

## Discusión

Los hallazgos derivados del GWAS Catalog para el rasgo “trait in response to nitrofurantoin” apuntan a cuatro señales genéticas candidatas, todas procedentes de un único estudio, que, en conjunto, sugieren que la susceptibilidad a eventos asociados a nitrofurantoína (NIT), particularmente la lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés drug-induced liver injury), podría tener un origen poligénico [13-14]. La magnitud de los efectos observados (OR ~2.6–7.8) es coherente con el tamaño de efecto descrito en GWAS de fenotipos de baja frecuencia, pero la ausencia de replicación y de frecuencias alélicas de riesgo limita por ahora la inferencia clínica y la extrapolación a distintas poblaciones.

Dada la baja relación casos:controles y la rareza de estos eventos adversos, los odds ratios elevados observados son consistentes con la posible presencia del fenómeno conocido como winner’s curse, en el cual la magnitud del efecto puede estar sobreestimada en estudios de fase de descubrimiento con bajo poder estadístico. Asimismo, la ausencia de reporte de la frecuencia

del alelo de riesgo impide la estimación de la fracción de riesgo atribuible a la población, lo que limita la evaluación de la carga genética potencial y del impacto clínico real de estas variantes.

Este patrón puede considerarse prometedor, pero no resulta inesperado si se analiza en el contexto más amplio de la DILI: aunque numerosas entidades han mostrado asociaciones robustas con el complejo HLA, la arquitectura genética de esta entidad es heterogénea y dependiente del fármaco [15]. En el caso de la NIT, series clínicas multicéntricas y bien fenotipadas han confirmado su papel como causa relevante de DILI, tanto en formas agudas como en cuadros crónicos tipo hepatitis autoinmune, y han explorado alelos HLA de riesgo, reforzando la hipótesis inmunomediada en una fracción de los casos [15–16].

El único GWAS disponible que nutre el catálogo para NIT incluyó casos atribuibles a NIT y se reportaron las asociaciones que aquí sintetizamos [13–14]. Si bien estas señales no se han replicado de forma independiente, el trabajo encaja con una literatura que, por otra vía, ya ha señalado el rol del HLA en DILI por NIT, incluyendo asociaciones con HLA-A\*33:01 reportadas en cohortes de redes especializadas en hepatotoxicidad [15–16]. Esto sugiere que la susceptibilidad podría ser el resultado de mecanismos convergentes: por un lado, respuestas inmunes determinadas por HLA y, por otro, variantes no-HLA que modulan la respuesta biológica a NIT o a sus metabolitos reactivos. La triangulación de ambos tipos de señales —cuando exista— permitiría aproximarnos a un modelo más completo del riesgo individual [17].

En términos de traslación clínica, la relevancia de NIT permanece alta: sigue recomendándose como terapia empírica de primera línea para cistitis no complicada en documentos de referencia [3–7], y las guías más nuevas para infecciones urinarias complicadas no desplazan ese lugar en el escenario de cistitis no complicada. En el contexto mexicano, la guía de práctica clínica de la Secretaría de Salud, respalda el uso de NIT como fármaco de elección para el manejo de esta infección [18]. Esa vigencia refuerza la necesidad de mejorar la estratificación de riesgo y de validar biomarcadores genéticos antes de plantear recomendaciones farmacogenómicas. La población latinoamericana/

mestiza está subrepresentada en los estudios disponibles y debería ser prioritaria para replicación multiétnica, afinamiento de señales (fine-mapping), integración de eQTL/epigenómica y estudios de causalidad para poder integrar estos hallazgos.

Este trabajo presenta limitaciones inherentes a la fuente: dependemos de un único estudio con casos europeos, sin cohortes de verificación y sin reporte de frecuencias alélicas de riesgo en el extracto del catálogo; además, los valores de *p* de varias señales se sitúan cerca del umbral clásico de GWAS, lo que obliga a contemplar winner's curse y la posibilidad de falsos positivos. Aun así, los resultados son coherentes con la evidencia clínica acumulada para NIT-DILI en redes especializadas y repositorios de farmacovigilancia, donde NIT es reconocida de forma consistente como causa de DILI y se han delineado perfiles clínicos y posibles factores HLA. En este sentido, nuestras observaciones operan como punto de partida para hipótesis más finas que exploren la interacción entre genética HLA y no-HLA, exposición (dosis/duración, profilaxis vs tratamiento), comorbilidad y polifarmacia.

El reducido número de casos incluidos en el estudio original constituye una limitación relacionada con la baja potencia estadística, más que un sesgo en sentido estricto, lo que restringe la capacidad para detectar asociaciones genéticas de menor magnitud. Adicionalmente, deben considerarse posibles fuentes de sesgo, incluyendo un sesgo de selección o de representatividad, derivado de la inclusión exclusiva de población de ascendencia europea, así como un sesgo de confirmación, asociado a la ausencia de cohortes de replicación independientes para validar las asociaciones identificadas.

Si bien las asociaciones identificadas carecen aún de validación funcional, algunos de los loci mapeados podrían plausiblemente relacionarse con procesos biológicos relevantes para la respuesta a fármacos y la lesión hepática inducida por medicamentos. En particular, las señales en regiones relacionadas con genes del complejo HLA son consistentes con mecanismos inmunomediados previamente descritos en DILI. Asimismo, otros loci no-HLA podrían influir en vías celulares implicadas en la respuesta al estrés oxidativo, la regulación metabólica o la modulación de la respuesta inmune innata frente a metabolitos reactivos de la

nitrofurantoína. No obstante, estas consideraciones deben interpretarse como hipótesis exploratorias y requieren estudios funcionales y de replicación independientes para confirmar su relevancia biológica.

## Conclusión

El análisis de las asociaciones genéticas reportadas en el GWAS Catalog para el rasgo “respuesta a nitrofurantoína” identificó cuatro variantes potencialmente vinculadas con la susceptibilidad individual a los efectos de este fármaco, todas derivadas de un único estudio de cohorte europea. Los resultados apuntan a loci localizados en HISLA, PAX7-TAS1R2, C19orf81 y NEK4P3-MYL6P3, con valores de significancia próximos al umbral clásico de GWAS y efectos de magnitud moderada a alta.

Aunque estos hallazgos ofrecen una primera aproximación a los determinantes genéticos de la respuesta y toxicidad por nitrofurantoína, la evidencia actual sigue siendo exploratoria. Su interpretación se ve limitada por la ausencia de replicación independiente, el tamaño muestral reducido y la falta de datos en poblaciones no europeas, lo que impide su extrapolación clínica directa.

Los resultados refuerzan la hipótesis de que mecanismos genéticos específicos —posiblemente combinados con variantes HLA y factores inmuno-metabólicos— podrían modular la susceptibilidad a la lesión hepática inducida por nitrofurantoína. Sin embargo, para consolidar esta relación es indispensable llevar a cabo estudios de replicación multiétnica, análisis funcionales y modelos predictivos integradores que incorporen genética, fenotipo clínico y exposición farmacológica.

Hasta contar con esa evidencia, las señales identificadas deben considerarse marcadores candidatos de investigación y no biomarcadores clínicos. El avance en este campo permitirá, eventualmente, desarrollar estrategias de farmacogenómica preventiva, optimizar la prescripción de nitrofurantoína y reducir la incidencia de reacciones adversas graves asociadas a su uso.

## Agradecimientos

Agradecemos la disponibilidad pública de datos del GWAS Catalog.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

## Bibliografía

1. UpToDate Lexidrug™. Nitrofurantoin: Drug information. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; ©2025 [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/nitrofurantoin-drug-information>
2. Gupta K. Acute simple cystitis in female adults. In: Calderwood SB, Ghanem KG, editors. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2025 [cited 2025 Oct 24].
3. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Complicated Urinary Tract Infections (cUTI): Clinical Guidelines for Treatment and Management [Internet]. Published July 17, 2025. Arlington (VA): IDSA; 2025 [cited 2025 Oct 24].
4. European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on Urological Infections 2024. Arnhem (NL): EAU; 2024. [cited 2025 Oct 24]. Available from: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(24\)02263-2/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(24)02263-2/fulltext)
5. Nelson Z, Aslan AT, Beahm NP, et al. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Urinary Tract Infections in Pediatrics and Adults: A WikiGuidelines Group Consensus Statement. JAMA Netw Open. 2024;7(11):e2440030. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.40030
6. Al Lawati H, Blair BM, Larnard J. Urinary Tract Infections: Core Curriculum 2024. Am J Kidney Dis. 2024 Jan;83(1):90-100. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.07.011.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG112] [Internet]. London: NICE;

- 2018 Oct 31 [updated 2024 Dec 12; cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng112>
8. World Health Organization (WHO). AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: WHO; 2023. WHO reference number: WHO/MHP/HPS/EML/2023.04 [Internet]. [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>
  9. Khamari B, Kumar A, Sahu PK, Mohapatra S, Dutta R, et al. Unlocking Nitrofurantoin: Understanding Molecular Mechanisms of Action and Resistance in Enterobacterales. *Front Microbiol.* 2024;15:1492. doi:10.3389/fmicb.2024.01492.
  10. Mahdizade Ari M, Dashtbin S, Ghasemi F, Shahroodian S, Kiani P, Bafandeh E, Darbandi T, Ghanavati R, Darbandi A. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Jul 27;13:1148603. doi: 10.3389/fcimb.2023.1148603. PMID: 37577377; PMCID: PMC10414118.
  11. Tulara NK. Nitrofurantoin and Fosfomycin for Extended Spectrum Beta-lactamases Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Infect Dis.* 2018 Jan-Mar;10(1):19-21. doi: 10.4103/jgid.jgid\_72\_17. PMID: 29563719; PMCID: PMC5850758.
  12. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Nitrofurantoin. [Updated 2025 Jun 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548318/>
  13. Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, Barnhart HX, Bondon-Guitton E, Hayashi PH, Bessone F, Carvajal A, Cascorbi I, Cirulli ET, Chalasani N, Conforti A, Coulthard SA, Daly MJ, Day CP, Dillon JF, Fontana RJ, Grove JL, Hallberg P, Hernández N, Ibáñez L, Kullak-Ublick GA, Laitinen T, Larrey D, Lucena MI, Maitland-van der Zee AH, Martin JH, Molokhia M, Pirmohamed M, Powell EE, Qin S, Serrano J, Stephens C, Stolz A, Wadelius M, Watkins PB, Floratos A, Shen Y, Nelson MR, Urban TJ, Daly AK; International Drug-Induced Liver Injury Consortium, Drug-Induced Liver Injury Network Investigators, and International Serious Adverse Events Consortium. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):1078-1089. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.016. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28043905; PMCID: PMC5367948.
  14. GWAS Catalog. Trait: trait in response to nitrofurantoin (OBA\_2040118) [Internet]. Hinxton (UK): EMBL-EBI; © NHGRI-EBI GWAS Catalog; [cited 2025 Oct 24].
  15. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, McMahon A, Morales J, Mountjoy E, Sollis E, Suveges D, Vrousitou O, Whetzel PL, Amode R, Guillen JA, Riat HS, Trevanion SJ, Hall P, Junkins H, Flicek P, Burdett T, Hindorf LA, Cunningham F, Parkinson H. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D1005-D1012. doi: 10.1093/nar/gky1120. PMID: 30445434; PMCID: PMC6323933.
  16. Allison R, Guraka A, Shawa IT, Tripathi G, Moritz W, Kermanizadeh A. Drug induced liver injury - a 2023 update. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2023 Nov 17;26(8):442-467. doi: 10.1080/10937404.2023.2261848. Epub 2023 Oct 19. PMID: 37786264.
  17. Bessone F, Ferrari A, Hernandez N, Mendizabal M, Ridruejo E, Zerega A, Tanno F, Reggiardo MV, Vorobioff J, Tanno H, Arrese M, Nunes V, Tagle M, Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Niu H, Alvarez-Alvarez I, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Nitrofurantoin-induced liver injury: long-term follow-up in two prospective DILI registries. *Arch Toxicol.* 2023 Feb;97(2):593-602. doi: 10.1007/s00204-

022-03419-7. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36416910; PMCID: PMC9859893.

18. Secretaría de Salud (México). Diagnóstico y tratamiento de la infección aguda, no complicada del tracto urinario en mujeres de 18 a 59 años de edad en el primer nivel de atención. México: Gobierno de México; 2024. (Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica; GPC-SS-077-24).



**Editado por:**

Zabdiel Martínez Álvarez. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

Diego Navarro Espinosa. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

**\*Correspondencia**

Carlos Domínguez-Vargas

Correo:

carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

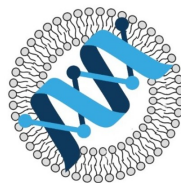
**Recibido:** 25 de octubre, 2025.

**Aceptado:** 15 de abril, 2026.

**Publicado:** 25 de mayo, 2026.

**Cómo citar este artículo:**

Domínguez-Vargas C, Amaya-Tapia G, Vázquez-Narváez JA, Ramírez-Flores SJ, Márquez-González DJ, Álvarez-Dávalos CM, Robles-Loera DM, García-Hernández JE, Portillo-Gómez L, Andrade-Romo TO, Saldaña-Cruz AM. Estudio observacional: Análisis bioinformático de genes de resistencia a metales pesados en bacterias multirresistentes. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 89-96.



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Análisis Bioinformático de Genes de Resistencia a Metales Pesados en Bacterias Multirresistentes

### Bioinformatic Analysis of Heavy Metal Resistance Genes in Multidrug-Resistant

Carlos Domínguez-Vargas<sup>1</sup>, Gerardo Amaya-Tapia<sup>2</sup>, Jorge Alejandro Vázquez-Narváez<sup>3</sup>, Samantha Jonnue Ramírez-Flores<sup>1</sup>, Dante Joel Márquez-González<sup>1</sup>, Carina Mariel Álvarez-Dávalos<sup>1</sup>, Diana Margarita Robles-Loera<sup>1</sup>, Jesús Eduardo García-Hernández<sup>1</sup>, Leopoldo Portillo-Gómez<sup>4</sup>, Topacio Olivier Andrade-Romo<sup>4</sup>, Ana Miriam Saldaña-Cruz<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. <sup>2</sup> Servicio de Infectología, Hospital General de Occidente. Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>3</sup> Asociación de Investigación Pediátrica y Adultos (AINPAD A.C.). <sup>4</sup> Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>5</sup> Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>6</sup> Docente, Universidad de Guadalajara, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

### Resumen

La resistencia antimicrobiana representa una de las amenazas más importantes para la salud pública, especialmente en infecciones hospitalarias causadas por bacterias multirresistentes (BMR). En los últimos años, la nanomedicina ha propuesto el uso de nanopartículas metálicas (NPs) como alternativa terapéutica por su capacidad de liberar iones con efecto bactericida y generar estrés oxidativo. Sin embargo, la existencia de genes bacterianos que confieren resistencia a metales pesados podría limitar su eficacia. El objetivo de este estudio fue analizar la distribución de genes de resistencia a metales en la base de datos abierta MEGARes v3.0 y explorar su relación con genes de resistencia a antibióticos clínicamente relevantes. Se realizó un estudio observacional y descriptivo-analítico de 8,733 genes clasificados en antibióticos, metales, biocidas y multicompuestos. Los antibióticos representaron el 86.7 % de los genes, destacando los  $\beta$ -lactámicos ( $n = 4,599$ ), mientras que los metales correspondieron al 6.1 %, con predominio de resistencia multimetal ( $n = 224$ ), cobre ( $n = 115$ ) y mercurio ( $n = 62$ ). Se observaron mecanismos basados en proteínas detoxificantes y bombas de eflujo (ABC/RND). La categoría multicompuesto evidenció coexistencia de determinantes de resistencia entre antibióticos, biocidas y metales. El análisis de chi-cuadrada indicó diferencias significativas en la distribución de clases ( $\chi^2 = 144.26$ ;  $p < 0.0001$ ). Estos hallazgos sugieren que la resistencia a metales pesados es un fenómeno extendido y puede representar una barrera para la eficacia clínica de las nanopartículas metálicas en la nanomedicina antimicrobiana.

**Palabras clave:** Bacterias multirresistentes; Genes de resistencia a los medicamentos; Metales pesados; Nanomedicina; Nanopartículas; Resistencia a los antimicrobianos.

### Introducción

La resistencia antimicrobiana (RAM) constituye una de las principales amenazas sanitarias globales del siglo XXI, reconocida por la Organización Mundial de la Salud como una crisis que pone en riesgo la eficacia de los tratamientos actuales y compromete los logros médicos de las últimas décadas [1,2]. Se estima que, para el año 2050, las infecciones causadas por bacterias multirresistentes podrían provocar más de 10 millones de muertes anuales, superando a las del cáncer y generando un impacto económico superior a 100 billones de dólares [3]. La emergencia de cepas resistentes a  $\beta$ -lactámicos, carbapenémicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas ha reducido de forma crítica las opciones terapéuticas disponibles y cada vez va en mayor aumento [4].

## Abstract

Antimicrobial resistance is one of the most critical global threats to public health, particularly hospital-acquired infections caused by multidrug-resistant (MDR) bacteria. In recent years, metallic nanoparticles (NPs) have been as therapeutic alternatives due to their ability to release ions with bactericidal effects and induce oxidative stress. However, bacterial genes conferring heavy-metal resistance may compromise their effectiveness. The objective of this study was to analyze the distribution of heavy-metal resistance genes in the open MEGARes v3.0 database and explore their relationship with clinically relevant antibiotic-resistance genes.

A cross-sectional descriptive-analytical study included 8,733 resistance genes classified as antibiotics, metals, biocides, or multi-compound. Antibiotics represented 86.7% of all entries, predominantly  $\beta$ -lactams ( $n = 4,599$ ), while metals accounted for 6.1%, mainly multi-metal ( $n = 224$ ), copper ( $n = 115$ ), and mercury ( $n = 62$ ). Mechanisms were primarily detoxification proteins and efflux pumps (ABC/RND).

The multi-compound category revealed coexistence of determinants against antibiotics, biocides, and metals. The chi-square test showed a significant difference in class distributions ( $\chi^2 = 144.26$ ;  $p < 0.0001$ ).

These findings suggest that heavy-metal resistance is widely distributed and may

**Keywords:** Drug Resistance, Microbial; Heavy Metals; Nanomedicine; Nanoparticles; Resistant Bacterial Strains.

Ante este panorama, la nanomedicina ha surgido como un campo de innovación prometedor. Las nanopartículas metálicas (NPs) —particularmente de plata (Ag), cobre (Cu) y óxido de zinc (ZnO)— han demostrado efectos bactericidas mediante mecanismos físicos y químicos, como la liberación de iones metálicos, la desestabilización de membranas, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la alteración del ADN bacteriano [5–7]. A diferencia de los antibióticos convencionales, las NPs actúan sobre múltiples dianas celulares, lo que teóricamente dificultaría la aparición de resistencia. Sin embargo, estudios recientes sugieren que esta ventaja podría estar sobrestimada, ya que diversas bacterias poseen genes de resistencia a metales pesados (Metal Resistance Genes; MRGs, por sus siglas en inglés) que codifican bombas de eflujo, proteínas detoxificantes y reguladores transcripcionales capaces de reducir la toxicidad de iones metálicos [8,9].

Estos genes no solo confieren tolerancia a metales como cobre, mercurio o arsénico, sino que además suelen encontrarse en plásmidos conjugativos y elementos genéticos móviles junto a genes de

resistencia a antibióticos (Antibiotic Resistance Gene; ARGs, por sus siglas en inglés), facilitando la co-selección: un fenómeno en el que la exposición a metales o biocidas selecciona simultáneamente resistencia a antibióticos [10,11]. Este proceso ha sido documentado en aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis*, donde genes como *copA*, *czcA*, *merA* o *arsC* coexisten con  $\beta$ -lactamasas tipo KPC y NDM [12,13]. Así, la resistencia a metales podría comprometer no solo las estrategias de control ambiental, sino también el futuro desarrollo de terapias basadas en nanopartículas metálicas.

El uso de bases de datos genómicas abiertas, como MEGARes, permite realizar análisis exploratorios a gran escala sobre la distribución y coocurrencia de genes de resistencia en bacterias de interés clínico [14]. La versión 3.0 de MEGARes (2021) integra más de 8,000 secuencias curadas de genes asociados a resistencia a antibióticos, biocidas y metales, ofreciendo una herramienta útil para comprender la complejidad genética de la RAM [15].

El objetivo de este estudio fue describir la

distribución relativa de genes de resistencia a metales en la base MEGARes v3.0, explorar patrones de clasificación por tipo, clase y mecanismo, e identificar categorías multicompuesto como indicio de coexistencia potencial entre determinantes de resistencia a antibióticos, biocidas y metales, con el fin de evaluar posibles implicaciones en la co-selección genética.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo-analítico utilizando datos secundarios provenientes de la base pública MEGARes v3.0 [16]. Este diseño permite caracterizar la distribución de genes de resistencia a antibióticos, metales y biocidas sin intervención experimental, con el fin de identificar patrones genéticos y potenciales asociaciones entre categorías de resistencia.

Se empleó la versión 3.0 de MEGARes, publicada en 2021 y disponible de forma abierta en Nucleic Acids Research [16]. Se incluyeron todas las entradas con información completa en las tres categorías (type, class, mechanism). Se excluyeron registros con datos incompletos o inconsistentes, y duplicados derivados de versiones previas del repositorio. No se aplicaron filtros taxonómicos, ya que el objetivo fue analizar la distribución global de determinantes de resistencia, independientemente de la especie bacteriana.

Las variables principales fueron:

Tipo de resistencia: antibióticos (Drugs), metales (Metals), biocidas (Biocides) o multicompuestos (Multi-compound).

Clase de resistencia: subcategorías dentro de cada tipo (p. ej.,  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos, cobre, mercurio).

Mecanismo molecular: estrategias codificadas por los genes ( $\beta$ -lactamasas clase A/B/C/D, proteínas detoxificantes, bombas ABC/RND, reguladores).

Las categorías Multi-compound fueron analizadas como indicadores de coexistencia potencial de determinantes de resistencia frente a múltiples agentes (antibióticos, biocidas y metales).

Los archivos en formato .csv fueron descargados directamente desde el repositorio oficial de MEGARes e importados en Python 3.10 utilizando las bibliotecas pandas y numpy para la manipulación de datos, y matplotlib para

visualización [17,18]. Se validó la integridad de los datos verificando el número total de entradas y la ausencia de valores nulos.

## Análisis estadístico

Se realizó una descripción de frecuencias absolutas y relativas para cada categoría (type, class, mechanism). Adicionalmente, se aplicó una prueba de chi-cuadrada de bondad de ajuste para comparar la distribución observada de las principales clases dentro de los dominios de antibióticos y metales frente a una distribución uniforme teórica, como análisis exploratorio de desigualdad en representación.

El nivel de significancia se estableció en  $\alpha = 0.05$ , considerando  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con SciPy v1.12 y los resultados fueron expresados con dos decimales.

Se reconocen como limitaciones inherentes al diseño: la ausencia de datos por aislado o especie bacteriana, lo que impide determinar co-localización genética entre genes de resistencia a antibióticos y metales; la heterogeneidad taxonómica y ecológica de los aislamientos incluidos en MEGARes; y la dependencia de la curación bioinformática del repositorio, que puede introducir sesgos de clasificación o actualización.

No obstante, la base utilizada es una de las fuentes de referencia más robustas y actualizadas para el estudio de determinantes de resistencia genética a nivel global [15,16].

La comparación contra una distribución uniforme se utilizó como modelo nulo teórico, asumiendo que, en ausencia de presión selectiva, las clases de resistencia se distribuirían de manera equitativa.

La desviación significativa de esta distribución permite identificar sesgos en la representación de determinadas clases, los cuales pueden interpretarse como reflejo indirecto de presiones selectivas ambientales, clínicas o evolutivas.

## Aspectos éticos

El presente trabajo no involucra datos de seres humanos ni de animales, por lo que no requirió aprobación por comité de ética. La base de datos MEGARes es de acceso abierto y su uso con fines académicos no contraviene normativas de confidencialidad o bioseguridad.

Resultados

Se analizaron 8,733 genes de resistencia curados de la base de datos MEGARes v3.0, los cuales se agruparon en cuatro categorías principales: antibióticos (Drugs), metales (Metals), biocidas (Biocides) y multicompuestos (Multi-compound) [14–16].

Del total, los genes asociados a antibióticos fueron los más abundantes (n = 7,567; 86.7%), seguidos por los de metales (n = 532; 6.1%), biocidas (n = 427; 4.9%) y multicompuestos (n = 207; 2.3%). Esta distribución refleja la mayor densidad de determinantes antibióticos dentro del acervo genético bacteriano reportado por secuenciación masiva (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución por tipo de resistencia

| Tipo de resistencia | Frecuencia | Proporción (%) |
|---------------------|------------|----------------|
| Antibióticos        | 7,567      | 86.7%          |
| Metales             | 532        | 6.1%           |
| Multicompuesto      | 427        | 4.9%           |
| Biocidas            | 207        | 2.3%           |

Durante la depuración de la base de datos, se eliminaron registros duplicados y entradas con valores faltantes en las categorías de tipo, clase o mecanismo, lo que redujo ligeramente el número total de genes analizados sin afectar las proporciones relativas ni la interpretación estadística.

Resistencia a antibióticos

Entre los antibióticos, las clases más representadas fueron los  $\beta$ -lactámicos (n = 4,599; 60.8%), aminoglucósidos (n = 799; 10.6%) y fluoroquinolonas (n = 319; 4.2%). Las tetraciclinas y los glicopéptidos mostraron frecuencias comparables (n = 301 y n = 300, respectivamente), mientras que el resto de las clases tuvo representación menor al 2%, como se observa en la tabla 2.

Este patrón coincide con reportes epidemiológicos recientes donde los  $\beta$ -lactámicos continúan siendo la principal presión selectiva en el entorno clínico y comunitario [2,4,12].

Resistencia a metales pesados

Dentro del dominio de metales, las clases más

Tabla 2. Distribución de genes de resistencia a antibióticos (Top 10)

|                                                  |               |
|--------------------------------------------------|---------------|
| $\beta$ -lactámicos                              | 4,599 (60.8%) |
| Aminoglucósidos                                  | 799 (10.6%)   |
| Fluoroquinolonas                                 | 319 (4.2%)    |
| Tetraciclinas                                    | 301 (4.0%)    |
| Glucopéptidos                                    | 300 (4.0%)    |
| MLS (macrólidos, lincosamidas, estreptograminas) | 290 (3.8%)    |
| Fenicol (Cloranfenicol)                          | 150 (2.0%)    |
| Trimetoprim                                      | 147 (1.9%)    |
| Multiresistencia                                 | 131 (1.7%)    |
| Lipopéptidos                                     | 107 (1.4%)    |

frecuentes fueron resistencia multimetal (n = 224; 42.1%), cobre (n = 115; 21.6%) y mercurio (n = 62; 11.6%). También se identificaron determinantes frente a arsénico (n = 34; 6.4%) y níquel (n = 27; 5.1%). Estos genes codifican principalmente proteínas detoxificantes (p. ej., MerA, ArsC) y bombas de eflujo del tipo RND y ABC, mecanismos ampliamente descritos en bacterias ambientales y patógenas expuestas a contaminación metálica [8–10].

Tabla 3. Distribución de genes de resistencia a metales (Top 10)

|              |             |
|--------------|-------------|
| Multimetales | 224 (42.3%) |
| Cobre        | 115 (21.7%) |
| Mercurio     | 62 (11.7%)  |
| Arsénico     | 34 (6.4%)   |
| Níquel       | 27 (5.1%)   |
| Zinc         | 16 (3.0%)   |
| Cromo        | 15 (2.8%)   |
| Telurio      | 12 (2.3%)   |
| Hierro       | 6 (1.1%)    |
| Plomo        | 5 (0.9%)    |

Otros metales relevantes fueron el sodio (n = 4; 0.8%), tungsteno (n = 3; 0.6%), aluminio (n = 2; 0.4%), cobalto (n = 2; 0.4%), cadmio (n = 1; 0.2%) y oro (n = 1; 0.2%).

El análisis de mecanismos moleculares mostró predominio de transportadores de eflujo, seguidos

por enzimas redox detoxificantes y reguladores transcripcionales metal-dependientes. Este hallazgo sugiere que la resistencia a metales puede conferir tolerancia cruzada a diversos compuestos antimicrobianos a través de rutas de detoxificación compartidas, como ya se ha demostrado en *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* [11,13].

Genes multicompuesto y co-selección

Se identificaron 207 genes clasificados como multicompuestos, los cuales representan combinaciones entre resistencia a antibióticos, biocidas y metales. Los conjuntos más frecuentes fueron antibiótico + biocida (41%), antibiótico + metal (28%) y biocida + metal (19%). Estos resultados apoyan el fenómeno de co-selección genética, mediante el cual la exposición ambiental a metales o desinfectantes puede seleccionar simultáneamente resistencia a antibióticos clínicos [8,9,11].

Análisis estadístico

Se realizó una prueba de chi-cuadrada de bondad de ajuste para evaluar la uniformidad de la distribución de clases dentro de los dominios de antibióticos y metales. En antibióticos, la distribución fue significativamente desigual ( $\chi^2 = 144.26$ ;  $gl = 4$ ;  $p < 0.0001$ ), confirmando el predominio de los  $\beta$ -lactámicos. En metales, también se observó una diferencia significativa ( $\chi^2 = 65.87$ ;  $gl = 4$ ;  $p < 0.0001$ ), con mayor representación de las clases multimetal y cobre (Tabla 4).

**Tabla 4.** Prueba de chi-cuadrada de bondad de ajuste para la distribución de clases dentro de antibióticos y metales (MEGARes v3.0).

| Dominio                 | Chi cuadra-da | gl | p            |
|-------------------------|---------------|----|--------------|
| Antibióticos<br>(top 5) | 144.26        | 4  | $p < 0.0001$ |
| Metales (top<br>5)      | 65.87         | 4  | $p < 0.0001$ |

*gl = grados de libertad;  $\alpha=0.05$*

Estos resultados evidencian que la resistencia bacteriana no se distribuye de forma homogénea

entre los distintos tipos y mecanismos, sino que presenta sesgos evolutivos asociados a la presión selectiva ambiental y hospitalaria.

Discusión

Este análisis evidenció una marcada predominancia de genes asociados a resistencia a antibióticos, especialmente a los  $\beta$ -lactámicos, seguidos de aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Este patrón coincide con la distribución epidemiológica descrita a nivel mundial, donde las familias de antibióticos de mayor uso clínico son también las que presentan una mayor frecuencia de genes de resistencia en bacterias multirresistentes (BMR) [2,4,12,13]. El predominio de  $\beta$ -lactamasas concuerda con la lista de patógenos prioritarios de la OMS, que incluye especies productoras de carbapenemasas como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* [1,4].

Por otro lado, la identificación de más de quinientos genes asociados a resistencia a metales pesados, principalmente cobre, mercurio y determinantes multimetal, refuerza la creciente evidencia de que estos elementos actúan como presiones selectivas adicionales en el ambiente [8–10]. Genes como *copA*, *czcA* o *merA* codifican bombas de eflujo y enzimas detoxificantes que reducen la toxicidad de los iones metálicos, mecanismos ampliamente descritos en bacterias ambientales y hospitalarias [10,11].

Estos determinantes suelen encontrarse en plásmidos conjugativos o islas genómicas junto a genes de resistencia a antibióticos, lo que favorece la co-selección genética entre ambos tipos de resistencia [8,9]. El hallazgo de categorías multicompuesto (antibiótico-metal-biocida) en este análisis respalda dicha relación, demostrando que la exposición a metales o desinfectantes puede perpetuar la resistencia antimicrobiana incluso en ausencia de antibióticos [9,11].

El análisis estadístico mediante chi-cuadrada reveló que la distribución de clases dentro de cada dominio no fue uniforme ( $p < 0.0001$ ), lo que sugiere una presión evolutiva direccional hacia ciertos mecanismos de resistencia. En el caso de los antibióticos, la sobre-representación de  $\beta$ -lactámicos probablemente refleja la alta exposición clínica y el uso sostenido de este grupo farmacológico desde mediados del siglo XX [2,4]. En los metales, el

predominio de genes frente a cobre y mercurio puede explicarse por la amplia utilización de estos elementos en la industria, la agricultura y la medicina, por ejemplo, como desinfectantes, fungicidas o componentes de dispositivos médicos [9,10].

Las nanopartículas metálicas (NPs), como las de plata, cobre o zinc, se han propuesto como alternativas terapéuticas frente a la resistencia bacteriana por sus efectos bactericidas multifactoriales [5–7]. Sin embargo, la presencia de genes de resistencia a metales en bacterias multirresistentes podría tener implicaciones teóricas en la eficacia de nanopartículas metálicas, dado que algunos de los mecanismos identificados —como bombas de eflujo y sistemas detoxificantes— comparten rutas funcionales con los procesos involucrados en la tolerancia a iones metálicos [8–10]. No obstante, estos hallazgos derivan de un análisis bioinformático y no permiten establecer una relación causal ni inferir impacto clínico directo, por lo que se requieren estudios experimentales y modelos *in vitro/in vivo* que evalúen esta interacción de manera específica.

La observación de que los genes multicompuesto integran determinantes frente a antibióticos, biocidas y metales coincide con estudios previos que describen plásmidos híbridos capaces de transferir resistencia múltiple [9,11,13]. Tal plasticidad genética explica por qué la resistencia antimicrobiana persiste incluso en contextos de reducción del consumo de antibióticos.

En este sentido, los metales pesados pueden actuar como reservorios de presión selectiva en el ambiente, manteniendo la circulación de genes resistentes y facilitando su entrada al ámbito clínico.

La desviación respecto a una distribución uniforme sugiere que ciertos determinantes de resistencia han sido favorecidos de manera no aleatoria, probablemente en respuesta a presiones selectivas específicas.

### Mecanismos de resistencia

Se identificaron diversos mecanismos moleculares de resistencia, destacando la modificación del sitio diana, la inactivación enzimática y las bombas de eflujo como los más representativos.

En los antibióticos, predominaron las  $\beta$ -lactamasas (familias blaTEM, blaSHV, blaOXA) responsables de la hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámico, seguidas por

aminoglucósido-fosfotransferasas y acetiltransferasas (aadA, aacC), que inactivan el fármaco por modificación covalente [4,13,15]. Asimismo, se identificaron genes de metilación del ARN ribosomal (erm, cfr) y mutaciones en la topoisomerasa II y IV relacionadas con la resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas, respectivamente [4,12].

En los metales, los mecanismos predominantes correspondieron a proteínas detoxificantes (como merA y merB, involucradas en la reducción de  $Hg^{2+}$  a su forma elemental) y a bombas de eflujo de las familias RND y ABC (copA, czcA, silA), encargadas de expulsar iones metálicos del citoplasma [9,10].

También se observaron reguladores transcripcionales (merR, arsR, copR) que modulan la expresión génica en respuesta a concentraciones elevadas de metales pesados. En conjunto, estos resultados reflejan una compleja red de mecanismos coordinados que permiten a las bacterias sobrevivir tanto a antibióticos clínicos como a compuestos metálicos ambientales, lo que respalda la hipótesis de co-resistencia y co-selección genética entre ambos tipos de presión selectiva [8–11,13].

### Limitaciones

Entre las principales limitaciones del estudio destacan la naturaleza descriptiva del análisis y la falta de información por aislado o especie bacteriana, lo cual impide confirmar la co-localización de genes de resistencia en un mismo genoma.

Además, la base MEGARes presenta un sesgo hacia determinantes clínicos y puede subrepresentar genes emergentes de origen ambiental [14–16].

No obstante, su curación y clasificación jerárquica la consolidan como una herramienta robusta para estudios de vigilancia y modelado bioinformático de resistencia antimicrobiana [15,16].

Adicionalmente, este estudio presenta limitaciones específicas: no se analizaron genomas completos, lo que impide evaluar la co-localización real de genes de resistencia en un mismo aislado; no se incluyó información fenotípica, por lo que no es posible correlacionar la presencia de genes con niveles de resistencia expresada; y los resultados dependen de la curación y clasificación de la base de datos MEGARes, lo cual puede introducir sesgos inherentes al repositorio.

## Conclusiones

El análisis de la base MEGARes v3.0 evidenció un total de 8,733 genes de resistencia, de los cuales 7,567 (86.7%) correspondieron a antibióticos y 532 (6.1%) a metales pesados. Dentro de los antibióticos, los  $\beta$ -lactámicos representaron el grupo predominante (n=4,599), mientras que en metales destacaron los genes de resistencia a cobre (n=115), mercurio (n=62) y multimetal (n=224). Estos hallazgos confirman la coexistencia de determinantes de resistencia tanto clínica como ambiental y sugieren un papel activo de la co-selección genética entre antibióticos y metales pesados [8–11,13].

La alta prevalencia de genes de detoxificación y eflujo relacionados con metales, como *copA* y *merA*, sugiere una posible interacción teórica con los mecanismos de acción de nanopartículas metálicas en nanomedicina antimicrobiana. Sin embargo, esta relación no puede confirmarse a partir de los datos analizados, por lo que su impacto clínico debe ser evaluado mediante estudios experimentales dirigidos. [5–7]. Por ello, se recomienda considerar la resistencia a metales como un factor crítico en el diseño y evaluación de terapias basadas en nanomateriales. Es necesario integrar la vigilancia genómica de determinantes de resistencia a metales en los programas de control de infecciones y en el diseño de nuevas estrategias basadas en nanomateriales.

El abordaje interdisciplinario entre microbiología, nanotecnología y bioinformática será esencial para desarrollar terapias verdaderamente efectivas frente a bacterias multirresistentes y mitigar la crisis global de resistencia antimicrobiana [1–4,12–16].

## Agradecimientos

Agradecemos a Nathalie Bonin et. al. por la disponibilidad pública de datos del MEGARes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva (CH): World Health Organization; 2015. 64 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02653-2. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
3. Price R. O'Neill report on antimicrobial resistance: funding for antimicrobial specialists should be improved. *Eur J Hosp Pharm*. 2016 Jul;23(4):245–247. doi: 10.1136/ejpharm-2016-001013. PMID: 31156859; PMCID: PMC6451500.
4. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outtersson K, Patel J, Cavaleri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276051.
5. Rai MK, Deshmukh SD, Ingle AP, Gade AK. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *J Appl Microbiol*. 2012 May;112(5):841–52. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05253.x. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22324439.
6. Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic Basis of Antimicrobial Actions of Silver Nanoparticles. *Front Microbiol*. 2016 Nov 16;7:1831. doi: 10.3389/fmicb.2016.01831. PMID: 27899918; PMCID: PMC5110546.
7. Singh P, Pandit S, Beshay M, Mokkaapati VRSS, Garnaes J, Olsson ME, Sultan A, Mackevica A,

- Mateiu RV, Lütken H, Daugaard AE, Baun A, Mijakovic I. Anti-biofilm effects of gold and silver nanoparticles synthesized by the *Rhodiola rosea* rhizome extracts. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(sup3):S886-S899. doi: 10.1080/21691401.2018.1518909. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30422688.
8. Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R, McArthur JV. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol.* 2006 Apr;14(4):176-82. doi: 10.1016/j.tim.2006.02.006. Epub 2006 Mar 14. PMID: 16537105.
  9. Seiler C, Berendonk TU. Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Front Microbiol.* 2012 Dec 14;3:399. doi: 10.3389/fmicb.2012.00399. PMID: 23248620; PMCID: PMC3522115.
  10. Pal C, Asiani K, Arya S, Rensing C, Stekel DJ, Larsson DGJ, Hobman JL. Metal Resistance and Its Association With Antibiotic Resistance. *Adv Microb Physiol.* 2017;70:261-313. doi: 10.1016/bs.ampbs.2017.02.001. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28528649.
  11. Wales AD, Davies RH. Co-Selection of Resistance to Antibiotics, Biocides and Heavy Metals, and Its Relevance to Foodborne Pathogens. *Antibiotics (Basel).* 2015 Nov 13;4(4):567-604. doi: 10.3390/antibiotics4040567. PMID: 27025641; PMCID: PMC4790313.
  12. Puvača N, de Llanos Frutos R. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Strains Isolated from Humans and Pet Animals. *Antibiotics (Basel).* 2021 Jan 13;10(1):69. doi: 10.3390/antibiotics10010069. PMID: 33450827; PMCID: PMC7828219.
  13. Kot B, Witeska M, Szveda P, Piechota M, Kondera E, Horoszewicz E, Balak I, Bin Hafeez A, Synowiec A. Antibiotic Resistance, Virulence Genes, and Molecular Diversity of Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Patients of District Hospital in Central Poland. *Pathogens.* 2025 Jun 30;14(7):648. doi: 10.3390/pathogens14070648. PMID: 40732695; PMCID: PMC12298917.
  14. Doster E, Lakin SM, Dean CJ, Wolfe C, Young JG, Boucher C, Belk KE, Noyes NR, Morley PS. MEGARes 2.0: a database for classification of antimicrobial drug, biocide and metal resistance determinants in metagenomic sequence data. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan 8;48(D1):D561-D569. doi: 10.1093/nar/gkz1010. PMID: 31722416; PMCID: PMC7145535.
  15. Lakin SM, Dean C, Noyes NR, Dettenwanger A, Ross AS, Doster E, Rovira P, Abdo Z, Jones KL, Ruiz J, Belk KE, Morley PS, Boucher C. MEGARes: an antimicrobial resistance database for high throughput sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2017 Jan 4;45(D1):D574-D580. doi: 10.1093/nar/gkw1009. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27899569; PMCID: PMC5210519.
  16. Bonin N, Doster E, Worley H, Pinnell LJ, Bravo JE, Ferm P, Marini S, Prosperi M, Noyes N, Morley PS, Boucher C. MEGARes and AMR++, v3.0: an updated comprehensive database of antimicrobial resistance determinants and an improved software pipeline for classification using high-throughput sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2023 Jan 6;51(D1):D744-D752. doi: 10.1093/nar/gkac1047. PMID: 36382407; PMCID: PMC9825433.
  17. McKinney W. Data Structures for Statistical Computing in Python. *Proc 9th Python in Science Conf.* 2010;445:51-56.
  18. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, Burovski E, Peterson P, Weckesser W, Bright J, van der Walt SJ, Brett M, Wilson J, Millman KJ, Mayorov N, Nelson ARJ, Jones E, Kern R, Larson E, Carey CJ, Polat İ, Feng Y, Moore EW, VanderPlas J, Laxalde D, Perktold J, Cimrman R, Henriksen I, Quintero EA, Harris CR, Archibald AM, Ribeiro AH, Pedregosa F, van Mulbregt P; SciPy 1.0 Contributors. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods.* 2020 Mar;17(3):261-272. doi: 10.1038/s41592-019-0686-2. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nat Methods.* 2020 Mar;17(3):352. doi: 10.1038/s41592-020-0772-5. PMID: 32015543; PMCID: PMC7056644.



## Efectos Neuropsiquiátricos Asociados a Dolutegravir: Revisión Narrativa

### Neuropsychiatric Effects Associated with Dolutegravir: a Narrative Review

Carlos Domínguez-Vargas<sup>1</sup>, Paloma Marylly Prado-López<sup>2</sup>, Daniela Alejandra Torres-Rodríguez<sup>3</sup>, Emiliano Peña-Durán<sup>1</sup>, Miranda Citlali Pérez-Castellón<sup>2</sup>, Jesús Eduardo García-Hernández<sup>1</sup>, Gerardo Amaya-Tapia<sup>4</sup>, Topacio Olivier Andrade-Romo<sup>5</sup>.

#### Editado por:

Zabdiel Martínez Álvarez. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

Diego Navarro Espinosa. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

#### \*Correspondencia

Carlos Domínguez-Vargas

Correo:

carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

**Recibido:** 21 de noviembre, 2025.

**Aceptado:** 18 de marzo, 2025.

**Publicado:** 25 de mayo, 2026.

#### Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Prado-López PM, Torres-Rodríguez DA, Peña-Durán E, Pérez-Castellón MC, García-Hernández JE, Amaya-Tapia G, Andrade-Romo TO. Revisión Narrativa: Efectos Neuropsiquiátricos Asociados a Dolutegravir. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 97-109.

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.<sup>1</sup>  
Maestría en Neuropsicología, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.<sup>2</sup>

Licenciatura en Psicología, Universidad La Salle Morelia.<sup>3</sup>

Servicio de Infectología, Hospital General de Occidente. Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.<sup>4</sup>

Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.<sup>5</sup>

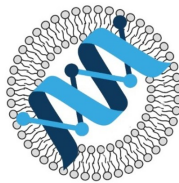
### Resumen

**Antecedentes:** Dolutegravir (DTG), un inhibidor de la integrasa utilizado como terapia antirretroviral de primera línea, presenta alta eficacia virológica y buena tolerabilidad; sin embargo, se han reportado efectos adversos neuropsiquiátricos (EANP), como insomnio, ansiedad, depresión, mareos y quejas cognitivas, generando controversia por la discordancia entre ensayos clínicos y práctica real. **Objetivo:** Analizar críticamente la evidencia sobre la asociación entre DTG y EANP, identificando discrepancias y posibles factores explicativos. **Métodos:** Revisión narrativa de literatura biomédica publicada entre 2010 y 2025 en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science; se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales, farmacovigilancia y estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos, revisándose aproximadamente 45 artículos. **Resultados:** Los ensayos clínicos reportan baja incidencia de EANP, comparable a otros antirretrovirales, mientras estudios observacionales muestran mayor frecuencia de síntomas, especialmente insomnio y ansiedad, con interrupción del tratamiento en un subgrupo; las discrepancias podrían explicarse por diferencias poblacionales, variabilidad en definiciones, sesgos de reporte y factores farmacocinéticos o farmacogenéticos. **Limitaciones:** Heterogeneidad metodológica, ausencia de evaluaciones estandarizadas y subrepresentación de mujeres y adultos mayores. **Conclusiones:** La evidencia es heterogénea; aunque DTG es seguro en la mayoría, existe un subgrupo vulnerable, por lo que se requieren estudios prospectivos estandarizados.

**Palabras clave:** Dolutegravir; Inhibidores de la Integrasa; Trastornos Neuroconductuales; Insomnio; Depresión; Ansiedad; Farmacovigilancia

### Introducción

Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la integrasa ampliamente utilizado como parte del tratamiento antirretroviral de primera línea, gracias a su alta eficacia virológica, elevada barrera genética a la resistencia y buen perfil global de seguridad. Sin embargo, tras su introducción en la práctica clínica comenzaron a reportarse efectos adversos neuropsiquiátricos (EANP), tales como insomnio, trastornos del ánimo, ansiedad, mareos o quejas cognitivas, en una proporción mayor a la esperada según los ensayos clínicos iniciales (1). Mientras que en los estudios pivotaes de DTG la incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos graves que llevaron a interrupción del fármaco fue baja (aproximadamente 2–3% de los pacientes), algunos estudios observacionales y series de



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS/UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

**Background:** Dolutegravir (DTG), an integrase inhibitor used as first-line antiretroviral therapy, demonstrates high virological efficacy and good tolerability; however, neuropsychiatric adverse events (NPAEs) such as insomnia, anxiety, depression, dizziness, and cognitive complaints have been reported, generating controversy due to discrepancies between clinical trials and real-world practice. **Objective:** To critically analyze the available evidence on the association between DTG and NPAEs, identifying discrepancies and potential explanatory factors. **Methods:** A narrative review of biomedical literature published between 2010 and 2025 was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science; clinical trials, observational studies, pharmacovigilance analyses, and pharmacokinetic and pharmacogenetic studies were included, with approximately 45 relevant articles reviewed. **Results:** Clinical trials report a low incidence of NPAEs, comparable to other antiretrovirals, whereas observational studies show a higher frequency of symptoms, particularly insomnia and anxiety, with treatment discontinuation in a susceptible subgroup; these discrepancies may be explained by population differences, variability in event definitions, reporting biases, and individual pharmacokinetic or pharmacogenetic factors. **Limitations:** Methodological heterogeneity, lack of standardized neuropsychiatric assessments, and underrepresentation of women and older adults. **Conclusions:** The evidence is heterogeneous; although DTG is safe for most patients, a vulnerable subgroup may develop clinically relevant NPAEs, highlighting the need for prospective studies with standardized methodologies.

**Keywords:** Dolutegravir; Integrase Inhibitors; Neurobehavioral Manifestations; Insomnia; Depression; Anxiety; Pharmacovigilance

casos en vida real han encontrado tasas más elevadas de síntomas neuropsiquiátricos atribuibles al fármaco (por ejemplo, en el rango de 3–6% de los tratados). Esta discrepancia ha suscitado debate sobre si DTG efectivamente provoca manifestaciones neuropsiquiátricas con una frecuencia significativa o si los hallazgos positivos se deben a factores de confusión y sesgos en ciertos estudios.

En este artículo se revisa críticamente la evidencia disponible, tanto aquella que sugiere una asociación entre DTG y síntomas neuropsiquiátricos como la que la refuta o minimiza. Se analizarán los posibles motivos de los resultados contradictorios entre distintos estudios, incluyendo diferencias metodológicas, poblacionales y farmacológicas. Asimismo, se discuten hipótesis mecánicas propuestas y las limitaciones de la evidencia actual, con el objetivo de delinear qué sabemos y qué falta por investigar sobre los EANP en pacientes bajo DTG. Esta revisión pretende contextualizar la controversia y orientar futuras investigaciones y

consideraciones clínicas en torno a la neurotoxicidad potencial de este antirretroviral.

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de analizar la evidencia disponible sobre la asociación entre dolutegravir y la aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, abarcando publicaciones entre 2010 y 2025, periodo que corresponde al desarrollo clínico y uso extendido de dolutegravir en la práctica médica.

Se emplearon términos MeSH, DeCS y palabras clave combinadas mediante operadores booleanos, incluyendo: dolutegravir, integrase inhibitors, neuropsychiatric adverse events, neuropsychiatric, insomnia, sleep disturbances, depression, anxiety, neurocognitive, así como sus equivalentes en español. La estrategia de búsqueda se adaptó a cada base de datos con el fin de maximizar la sensibilidad.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados,

estudios observacionales de vida real (cohortes prospectivas y retrospectivas), análisis de farmacovigilancia, estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos, así como revisiones narrativas relevantes que aportaran información sobre la incidencia, características clínicas, factores de riesgo y posibles mecanismos fisiopatológicos de los efectos neuropsiquiátricos asociados a dolutegravir. Asimismo, se consideraron estudios preclínicos y traslacionales cuando contribuían a la plausibilidad biológica de los hallazgos clínicos.

Se excluyeron publicaciones duplicadas, reportes sin información clínica relevante y estudios que no abordaran explícitamente manifestaciones neuropsiquiátricas relacionadas con el uso de inhibidores de la integrasa. En total, se revisaron aproximadamente 45 artículos considerados pertinentes para los objetivos del trabajo.

Dada la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos y la variabilidad en la definición de los desenlaces neuropsiquiátricos, no se realizó un meta-análisis cuantitativo. Los resultados fueron sintetizados de manera cualitativa y organizados temáticamente, contrastando la evidencia proveniente de ensayos clínicos con los hallazgos de estudios observacionales y de farmacovigilancia, con el fin de identificar discrepancias, patrones consistentes y áreas de incertidumbre.

## Discusión

La literatura describe un espectro consistente de efectos neuropsiquiátricos asociados a dolutegravir: insomnio y alteraciones del sueño son los más, seguidos de ansiedad, depresión o ánimo deprimido, mareos/sensación de "desconexión", cefalea, parestesias, y quejas neurocognitivas subjetivas como lentitud de pensamiento y dificultad de concentración; aunque la mayoría son leves a moderados, en series de práctica clínica motivan cesación de tratamiento en una fracción no despreciable de pacientes; típicamente aparecen en los primeros meses y a menudo remiten tras retirar DTG (2–5).

### Insomnio y alteraciones del sueño

Insomnio y alteraciones del sueño: Es el síntoma más frecuentemente mencionado. Muchos pacientes refieren dificultad para conciliar o mantener el sueño tras comenzar DTG, así como

sueños vívidos o interrupciones del descanso (5,6). De hecho, en cohortes de discontinuación, el insomnio figura como el evento neuropsiquiátrico más común asociado a DTG (7). En ensayos clínicos, la incidencia de insomnio con DTG osciló entre 3% y 17% según el estudio, aunque similar a la de tratamientos comparadores en la mayoría de los casos (6,8).

### Ansiedad

Algunos pacientes presentan nerviosismo, intranquilidad o empeoramiento de trastornos de ansiedad preexistentes tras iniciar DTG. La ansiedad suele coexistir con el insomnio y otros síntomas; en informes de práctica real ha sido uno de los motivos de suspensión del fármaco en un pequeño subgrupo de individuos. No obstante, en ensayos controlados no se observó un exceso de episodios de ansiedad atribuibles a DTG en comparación con otros antirretrovirales. (1,7,9)

### Depresión y alteraciones del estado de ánimo

Se han documentado casos aislados de bajo estado de ánimo, tristeza persistente o incluso ideación suicida coincidentes con el uso de DTG, particularmente en pacientes con antecedentes psiquiátricos. En niños y adolescentes, un análisis reciente observó una mayor frecuencia de pensamientos de autolesión o suicidio en aquellos bajo DTG en comparación con otros tratamientos, aunque los números absolutos fueron bajos y la significancia estadística marginal (10).

La depresión mayor inducida por DTG es infrecuente, pero debe vigilarse especialmente en pacientes susceptibles o con antecedentes de la misma (1).

### Mareos, vértigo y confusión mental

Varios pacientes han descrito episodios de mareo, aturdimiento o sensación de desconexión/confusión mental tras iniciar DTG, usualmente transitorios (6). En series de casos, aproximadamente un 4–5% de pacientes reportaron *dizziness* (mareo) u otros síntomas neuro-sensoriales (cefalea, parestesias) que atribuyeron al medicamento. Estos síntomas neurovegetativos suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento y en la mayoría de casos son leves, aunque en algunos individuos motivaron cambio de terapia (9,11,12).

### Quejas neurocognitivas subjetivas

Algunos pacientes refieren dificultades para

concentrarse, lentitud de pensamiento, lapsos de memoria o sensación de ralentización cognitiva tras el inicio de DTG (13,14). Tales síntomas no se traducen típicamente en déficits objetivos en pruebas neuropsicológicas, pero suponen malestar para el paciente. Se los ha agrupado dentro de los efectos centrales subjetivos posiblemente relacionados con DTG. Su incidencia exacta es difícil de cuantificar, pues a menudo no se reportan a menos que sean marcados; pequeños estudios han señalado problemas de concentración en 2–3% de los pacientes bajo DTG (6,11,13,14).

### **Interrupción del tratamiento por eventos neuropsiquiátricos**

Quizás el dato más relevante desde el punto de vista clínico es cuántos pacientes suspenden DTG debido a estos síntomas. Las tasas de discontinuación por EANP varían ampliamente entre estudios. En grandes cohortes nacionales, alrededor de un 2–3% de los pacientes terminan dejando DTG por efectos neuropsiquiátricos (15), pero se ha reportado hasta un 15% en estudios (16) (aunque este fue un valor extremo no confirmado en análisis posteriores más amplios). Se podría decir que entre 2% y 8% de los pacientes podrían llegar a discontinuar DTG por intolerancia neuropsiquiátrica, incluso en comparación con elvitegravir y raltegravir. Estas cifras, aunque corresponden a una minoría, superan lo observado históricamente con otros antirretrovirales modernos y han motivado la investigación sobre una posible relación causal específica entre DTG y dichos síntomas (9,13,16)

### **Mecanismos propuestos**

No se ha explicado aún con certeza por qué dolutegravir podría ocasionar síntomas neuropsiquiátricos en ciertos pacientes. Diversos mecanismos hipotéticos se han planteado a nivel teórico, aunque ninguno ha sido confirmado y es probable que múltiples factores estén involucrados (17). Entre las hipótesis propuestas se encuentran:

Interacción con transportadores o receptores del SNC

Dolutegravir inhibe el transportador de cationes orgánicos tipo 2 (OCT2), presente en neuronas y células gliales (18). Esta inhibición podría alterar la recaptación de neurotransmisores monoaminérgicos (dopamina, serotonina,

noradrenalina) u otras moléculas neuroactivas, provocando desbalances que se manifiesten como insomnio, ansiedad o cambios de humor. Asimismo, se ha especulado con posibles interacciones off-target de DTG con canales iónicos o receptores neuronales (por ejemplo, receptores de GABA o NMDA), aunque hasta ahora no hay evidencia directa de que DTG se una con afinidad relevante a dichos sitios (17–19).

Penetración en la barrera hematoencefálica

DTG posee una moderada-alta penetración al sistema nervioso central, alcanzando concentraciones en líquido cefalorraquídeo que oscilan alrededor del 20–30% de las plasmáticas (20,21). Esto es beneficioso para su actividad antirretroviral en el reservorio cerebral, pero también significa que el fármaco está presente en el tejido neural. Se ha propuesto que en individuos susceptibles, la presencia de DTG en el SNC podría desencadenar efectos adversos mediante sutiles alteraciones neuroquímicas, especialmente si se acumula a niveles más altos de lo habitual (por factores farmacocinéticos individuales) (20–23). Estudios in vitro, ex vivo e in vivo en modelos murinos muestran que DTG puede alterar proteínas de unión estrecha y aumentar la permeabilidad de la BHE, con inducción de citoquinas proinflamatorias; estos hallazgos vinculan exposición a INSTIs con disfunción cerebrovascular (2).

Alteraciones en neurotransmisión dopaminérgica o serotoninérgica

Partiendo de los dos puntos anteriores, algunos autores han sugerido que DTG podría inducir un estado de desequilibrio en la modulación de neurotransmisores que regulan el sueño y el estado de ánimo (24). Un ligero aumento de la actividad dopaminérgica central podría explicar insomnio y ansiedad, mientras que impactos en vías serotoninérgicas podrían relacionarse con depresión o sueños vívidos (25–29). Este razonamiento es extrapolado de otros fármacos que causan síntomas neuropsiquiátricos (como ciertos antidepresivos o estimulantes); sin embargo, hasta la fecha no hay datos que demuestren cambios en metabolitos de neurotransmisores o en receptores neuronales en pacientes bajo DTG. Por lo tanto, sigue siendo una hipótesis no comprobada, aunque coherente con algunos de los síntomas observados (21,23,24,30).

Neuroinflamación o toxicidad neuronal indirecta

Otra hipótesis es que DTG pudiera activar vías inflamatorias en el cerebro o afectar a las células de soporte neural (31). Estudios in vitro han mostrado que algunos antirretrovirales pueden activar ligeramente a la microglía (las células inmunitarias residenciales del SNC) o inducir producción de citoquinas proinflamatorias. Si DTG provocara un microambiente proinflamatorio en el cerebro, esto podría traducirse en síntomas neurológicos sutiles (cansancio, trastornos de sueño, ánimo depresivo). Hasta ahora, la evidencia de tal efecto es limitada. Modelos animales o cultivos celulares podrían aclarar este punto en el futuro. También se ha planteado si DTG podría interferir con la función mitocondrial neuronal o con vías endocrinas (por ejemplo, el eje melatonina-cortisol) que regulan los ritmos circadianos, aunque nuevamente son conjeturas (21,31,32).

### **Evidencia que no encuentra una asociación significativa**

Por contraparte, una amplia colección de evidencias —provenientes sobre todo de ensayos clínicos controlados y de análisis poblacionales a gran escala— no han demostrado que dolutegravir aumente sustancialmente el riesgo de efectos neuropsiquiátricos en comparación con otros tratamientos. Los principales argumentos y hallazgos que mitigan la sospecha de neurotoxicidad específica de DTG son los siguientes:

Resultados de ensayos clínicos fase III y metanálisis

En los estudios clínicos pivotaes que evaluaron la seguridad y eficacia de DTG (SINGLE, SPRING-2, FLAMINGO, ARIA, entre otros), la incidencia de síntomas psiquiátricos fue baja y similar a la observada con los fármacos comparadores (18,33). Por ejemplo, en un análisis conjunto de 5 ensayos aleatorizados (incluyendo tres doble ciego) las tasas de insomnio, depresión, ansiedad o ideación suicida reportadas no difirieron significativamente entre los pacientes que recibieron DTG y aquellos en regímenes con atazanavir, darunavir, efavirenz o raltegravir. El insomnio fue el evento más frecuentemente informado, pero apareció con frecuencia comparable en los grupos con DTG (rango 3–8% según el estudio) y en el control (3–7%). De hecho, la mayor proporción de insomnio se observó en el ensayo SINGLE (17% con DTG vs 12% con efavirenz), mientras que en los demás estudios

las cifras para DTG estuvieron por debajo de 10%. Asimismo, las tasas de retiro del tratamiento debido a síntomas psiquiátricos fueron muy bajas con DTG (entre 0% y 0.6% de los pacientes), prácticamente iguales o inferiores a las observadas con otros fármacos de control (efavirenz presentó más abandonos por este motivo que DTG en los ensayos, y raltegravir mostró cifras ligeramente mayores de abandono por eventos neuropsiquiátricos en algunos estudios). Un meta-análisis de ensayos en adultos confirmó que no existe un riesgo aumentado de eventos neuropsiquiátricos con DTG frente a otros antirretrovirales de primera línea. Solo al excluir a efavirenz (fármaco que por sí mismo causa efectos neuropsiquiátricos importantes) de los comparadores, uno de los meta-análisis encontró una señal marginal de mayor riesgo de síntomas depresivos leves con DTG, pero sin significancia clínica clara (34). La evidencia de mayor nivel de calidad (ensayos randomizados) no apoya que DTG tenga una toxicidad neuropsiquiátrica diferenciada: los porcentajes de pacientes con insomnio, ansiedad o depresión fueron similares a los de tratamientos previos y, crucialmente, los abandonos atribuidos a estos efectos fueron infrecuentes (34,35).

Estudios observacionales de gran tamaño sin asociación observada

Aunque varias cohortes europeas señalaron un posible problema (como vimos anteriormente), otros análisis poblacionales más amplios no han reproducido una diferencia sustancial. Por ejemplo, en Estados Unidos, el estudio de cohorte OPERA (una base de datos observacional con decenas de miles de pacientes con VIH) examinó la aparición de síntomas psiquiátricos en pacientes iniciando distintos antirretrovirales anchor (DTG, raltegravir, inhibidores de proteasa, efavirenz) (35). Tras ajustar por variables de confusión, no se detectaron diferencias significativas en la prevalencia ni en la incidencia de insomnio, depresión o ansiedad durante el tratamiento entre DTG y los otros fármacos analizados. Es decir, la probabilidad de desarrollar un síntoma neuropsiquiátrico nuevo mientras se estaba en DTG fue estadísticamente equivalente a la de quienes estaban en regímenes con raltegravir, darunavir/cobicistat u otros comparadores, sugiriendo que los eventos observados podrían deberse al trasfondo general de la población con VIH más que al medicamento en sí.

De hecho, en esa cohorte OPERA los pacientes que recibieron efavirenz tenían menos antecedentes psiquiátricos basales (porque clínicamente se evitaba efavirenz en personas con riesgo mental), pero aún así las incidencias de síntomas durante el seguimiento fueron similares entre grupos. Asimismo, grandes estudios de mundo real en diversas regiones (incluyendo análisis en África y Latinoamérica tras la implementación masiva de DTG) no han documentado señales alarmantes de eventos neuropsiquiátricos: las tasas de discontinuación de DTG por cualquier causa se han mantenido bajas y principalmente atribuidas a causas distintas (como efectos gastrointestinales o interacciones), siendo los motivos neuropsiquiátricos una proporción mínima (23,35).

#### Comparaciones con otros inhibidores de integrasa de última generación

Otra línea de evidencia proviene de evaluar si este fenómeno es específico de DTG o un efecto de clase de los inhibidores de integrasa. En particular, el bictegravir (BIC), un INI de segunda generación introducido después de DTG, ofrece un punto de comparación relevante. Los ensayos clínicos de BIC (estudios iniciales y comparativos contra DTG) no mostraron diferencias en eventos del SNC: la incidencia de insomnio, depresión u otros síntomas fue igualmente baja con BIC (~0–1%) que con DTG (36). En estudios observacionales recientes, bictegravir ha demostrado excelente tolerabilidad neurológica; por ejemplo, en cohortes europeas se han reportado tasas de EANP menores en pacientes bajo BIC en comparación con DTG. En un análisis multivariado italiano (proyecto SCOLTA), el uso de BIC conllevó un riesgo significativamente menor de presentar eventos neuropsiquiátricos que el uso de DTG (HR ajustado ~0.27), mientras que el uso de raltegravir mostró un riesgo más alto (HR ~2.5). Esto sugiere que no todos los inhibidores de integrasa comparten el mismo perfil y que DTG podría tener un impacto ligeramente mayor que BIC en ciertas personas; sin embargo, cabe destacar que en la práctica bictegravir y dolutegravir se consideran clínicamente equiparables en seguridad general del SNC, dado que ambos presentan incidencias muy bajas de síntomas serios. De hecho, estudios de cambio de tratamiento han explorado si migrar de DTG a BIC mejora los síntomas en pacientes que los

presentaron con DTG. Un ensayo randomizado (DOBINeuro) halló que cambiar de DTG/abacavir/3TC a BIC/TAF/FTC mejoró los trastornos del sueño percibidos por los pacientes, aunque no hubo diferencias en otros síntomas neuropsiquiátricos evaluados, posiblemente por el tamaño muestral limitado (37). En cualquier caso, las comparaciones directas no respaldan la noción de que DTG sea dramáticamente peor que otros fármacos modernos en cuanto a neurotoxicidad; por ejemplo, un estudio europeo no encontró mayor incidencia acumulada de EANP al usar DTG frente a seguir con terapia estándar en adolescentes, y algunas series sugieren que raltegravir y elvitegravir también pueden asociarse con insomnio o síntomas similares en frecuencia modesta. En suma, visto el conjunto de ensayos controlados, datos poblacionales amplios y comparaciones entre fármacos, la hipótesis de que dolutegravir no conlleva un riesgo neuropsiquiátrico clínicamente relevante encuentra un sólido sustento en la evidencia disponible (9,38).

#### Evidencia que sí apoya la relación de DTG con los síntomas neuropsiquiátricos

Varios estudios observacionales y datos de vida real respaldan la existencia de una asociación significativa entre dolutegravir y la aparición de efectos neuropsiquiátricos en ciertos pacientes. A continuación, resumimos la evidencia clave que sugiere dicha relación:

Cohortes europeas con altas tasas de discontinuación

Investigadores en Europa han sido de los primeros en señalar este problema. En Alemania, un estudio multicéntrico retrospectivo (presentado en 2016) comparó la tasa de eventos neuropsiquiátricos conducentes a interrupción entre DTG y otros INI en más de 1.700 pacientes (39). Los resultados mostraron que aproximadamente 5.6% de los pacientes habían discontinuado DTG dentro de los primeros 12 meses por EANP, una proporción sustancialmente mayor que la observada con elvitegravir (0.7%) o raltegravir (1.9%). Los síntomas más comunes en estos casos fueron insomnio (en 36 pacientes), mareos (13), cefalea/parestesias (16) y problemas de concentración (8), usualmente presentándose combinados. Importante fue que las mujeres, los pacientes de ≥60 años y aquellos que

iniciaron abacavir simultáneamente con DTG tenían un riesgo significativamente más alto de sufrir estos eventos (hazard ratio ~2.5 en cada caso) (40). Del mismo modo, una gran cohorte francesa (presentada en AIDS 2018) analizó >21.000 personas en tratamiento con integrasa: la tasa de discontinuación por neurotoxicidad fue 2.7% en quienes recibían DTG, aproximadamente el doble que en los que recibían raltegravir o elvitegravir (1.7% y 1.3% respectivamente,  $p<0.001$ ) (9). Tras ajustar por edad y comorbilidades, el riesgo de suspender tratamiento por EANP resultó ~2.3 veces mayor con DTG que con los otros INI de la misma clase, consolidando la señal de un posible efecto específico de DTG en SNC (15).

#### Informes de práctica clínica real

Numerosas publicaciones de centros clínicos han descrito patrones compatibles con neurotoxicidad por DTG. Por ejemplo, en España, un estudio retrospectivo en 283 pacientes que iniciaron DTG reportó eventos neuropsiquiátricos en 5% de los casos, principalmente insomnio, ansiedad y depresión, y aproximadamente un 10% de los pacientes suspendieron DTG por eventos adversos en general (1,11). Se observó que quienes desarrollaron EANP tenían con mayor frecuencia antecedentes psiquiátricos (62% vs 41% en quienes no presentaron EANP,  $p=0.002$ ), lo cual sugiere que estas personas podrían ser más vulnerables a los efectos centrales del fármaco (21,22). De hecho, dichos pacientes utilizaron más los servicios de salud (atención primaria y urgencias) tras iniciar DTG, reflejando el impacto clínico de sus síntomas. Otro informe destacado provino de Países Bajos: en una cohorte inicial (2014–2016) se encontró que 14% de los pacientes que comenzaron DTG terminaron abandonándolo por efectos adversos, predominantemente neuropsiquiátricos (insomnio, ansiedad, depresión e incluso algunos episodios de psicosis). Aunque este porcentaje fue inusualmente alto, sirvió como alerta temprana y fue citado ampliamente en conferencias, motivando una revisión más rigurosa en cohortes más grandes. Estos datos de vida real, a pesar de provenir de muestras y contextos diversos, coinciden en señalar que un subgrupo de pacientes experimenta sintomatología neuropsiquiátrica tras la introducción de DTG y que, en casos no despreciables, ello conlleva la suspensión del

tratamiento (11,34,37)

#### Sistemas de farmacovigilancia y notificaciones espontáneas

Los programas de vigilancia de seguridad de antirretrovirales han detectado también señales en la línea de lo anterior. Por un lado, los reportes voluntarios al fabricante (ViiV Healthcare) y a agencias reguladoras han incluido síntomas del SNC en pacientes bajo DTG tales como insomnio, ideación suicida, cefaleas, etc., en cantidad mayor a la esperada, si bien sin exceder cifras absolutas bajas (41). Un análisis de la farmacovigilancia global realizado por la compañía integró datos de ensayos, cohortes y notificaciones espontáneas, encontrando que la naturaleza de los eventos neuropsiquiátricos comunicados con DTG era similar a la observada en los estudios (principalmente insomnio, seguido de depresión y ansiedad). Esto sugiere que las señales identificadas no son artefactos aislados de un estudio, sino que se reflejan en distintas fuentes de datos. Adicionalmente, un reciente estudio farmacogenético belga exploró polimorfismos genéticos asociados a intolerancia neuropsiquiátrica a DTG: aunque su objetivo principal era determinar factores de susceptibilidad (ver más adelante), el trasfondo es que hubo suficientes casos de discontinuación por EANP (36 pacientes) para realizar tal comparación, constituyendo evidencia de que el fenómeno es clínicamente reconocido. En conjunto, las observaciones de la vida real y los sistemas de notificación sustentan que existe una relación plausible entre DTG y la aparición de ciertos síntomas neuropsiquiátricos en una minoría de pacientes, relación que merece atención clínica (7).

#### ¿Por qué la evidencia es contradictoria?

Dada la disparidad entre hallazgos de distintos estudios, es fundamental examinar los factores que podrían explicar la evidencia contradictoria acerca de los efectos neuropsiquiátricos de dolutegravir:

Hay demasiadas diferencias entre las poblaciones estudiadas. La susceptibilidad a EANP con DTG podría concentrarse en subgrupos específicos. Los estudios que reportaron altas tasas incluyeron mayor proporción de mujeres y pacientes de edad más avanzada, colectivos en los que se ha sugerido un mayor riesgo. Por ejemplo, Sabranski et al. hallaron un riesgo ~2.6 veces mayor en mujeres respecto a hombres, y ~2.9 veces mayor en pacientes  $\geq 60$  años (5). Asimismo, tener

comorbilidades psiquiátricas preexistentes parece predisponer a presentar síntomas bajo DTG; en varias cohortes, un historial de depresión o ansiedad se asoció a mayor probabilidad de discontinuar DTG por estos eventos. Otros factores del huésped podrían influir, como polifarmacia (interacciones con psicofármacos: benzodiacepinas, antidepresivos, etc.), consumo de sustancias psicoactivas, o mayores niveles de estrés y vulnerabilidad psicosocial. Es posible que en contextos donde se observaron más EANP, la población tuviese más de estas características de riesgo (ej., pacientes de mayor edad, con coinfecciones o medicación concomitante significativa), en contraste con ensayos clínicos que típicamente inscriben pacientes más jóvenes y seleccionados (36).

De igual forma, hay una variedad entre los diseños metodológicos divergentes (ensayos clínicos vs. estudios de vida real); los ensayos clínicos randomizados proporcionan un control estricto de variables, pero a costa de criterios de inclusión/exclusión que pueden limitar la generalización. Muchos ensayos excluyen a personas con trastornos psiquiátricos graves o inestables, y suelen tener duraciones de seguimiento relativamente cortas (48–96 semanas) para detectar efectos adversos infrecuentes. Además, en ensayos doble ciego el sesgo de expectativa se minimiza, por lo que síntomas subjetivos pueden sub-reportarse si no alcanzan significancia clínica. En cambio, los estudios observacionales registran la experiencia en condiciones reales: incluyen poblaciones heterogéneas (con comorbilidades, distintas edades, etc.) y suelen ser abiertos, lo que puede favorecer la detección de eventos que los pacientes atribuyen al nuevo medicamento. Esta diferencia es crucial para entender la discrepancia: por ejemplo, meta-análisis de ensayos controlados en adultos no mostraron un aumento significativo de EANP con DTG vs. otros antirretrovirales, mientras que estudios de cohortes retrospectivos sí sugieren hasta ~4% de discontinuaciones por estos síntomas (10). Adicionalmente, la definición de “evento neuropsiquiátrico” varía entre estudios. En los ensayos pivotaes, solo se contabilizaron como eventos adversos aquellos síntomas suficientemente intensos que motivaran una acción clínica (p. ej., interrupción del fármaco o tratamiento específico); en cambio, en registros de vida real, cualquier síntoma referido por el paciente puede quedar

consignado como posiblemente relacionado al fármaco. Algunos estudios de cohortes han buscado activamente síntomas subjetivos mediante cuestionarios, detectando una prevalencia mayor de quejas leves que la que emergía de los reportes espontáneos en ensayos.

### **Factores farmacogenéticos y farmacocinéticos individuales**

La variabilidad biológica entre individuos podría resultar en que solo algunos experimenten efectos centrales con DTG. Por ejemplo, se ha planteado que diferencias en la farmacocinética cerebral de DTG influyen: pacientes de mayor edad tienden a presentar concentraciones plasmáticas más altas de DTG (posiblemente por cambios en el metabolismo hepático o función renal con la edad). Un estudio mostró que sujetos  $\geq 60$  años tenían un pico de concentración de DTG significativamente mayor (~25% más alto) que sujetos más jóvenes, y en ese subgrupo un 4.6% discontinuó el fármaco por insomnio. Así, niveles más elevados de DTG en plasma y, por ende, en SNC, podrían precipitar síntomas en personas mayores o con polimorfismos que ralenticen su eliminación. En cuanto a farmacogenética, se están investigando variantes génicas en enzimas metabolizadoras y transportadores. DTG se metaboliza principalmente por UGT1A1 (y algo por CYP3A); polimorfismos en UGT1A1 (como el alelo \*28 asociado al síndrome de Gilbert) podrían teóricamente elevar sus niveles, aunque no hay evidencia contundente de que esto provoque neurotoxicidad(42).

Por otro lado, DTG es inhibidor del transportador de cationes orgánicos tipo 2 (OCT2), presente en riñón y también en neuronas. Se especula que al inhibir OCT2 en el SNC, DTG podría interferir con la recaptación de neurotransmisores monoaminérgicos (dopamina, serotonina, norepinefrina) u otras moléculas neuroactivas, contribuyendo a síntomas como insomnio o ansiedad. No obstante, un estudio reciente no encontró asociación entre una variante común del gen SLC22A2 (codificante de OCT2) y la discontinuación de DTG por EANP, lo cual sugiere que si existe un efecto de OCT2, es complejo (42–44). Interesantemente, sí se halló que un polimorfismo en el receptor nuclear PXR (NR1I2), implicado en la inducción de enzimas metabolizadoras, se asoció a menor riesgo de

desarrollar EANP y a menores puntuaciones de ansiedad en pacientes bajo DTG, lo que podría indicar que ciertas configuraciones genéticas que modulan la expresión de proteínas de metabolismo/transportadores confieren protección. Por último, la penetración de DTG en el sistema nervioso central podría jugar un rol: DTG tiene buena penetrancia a líquido cefalorraquídeo (proporción LCR:plasma ~0.2) y se ha reportado que posee alta afinidad de distribución en SNC (45). Esta biodisponibilidad central elevada aseguraría su eficacia contra VIH en el cerebro, pero también podría significar mayores interacciones con el tejido cerebral en personas sensibles. síntomas neuropsiquiátricos bajo DTG mientras la mayoría no (46).

#### Sesgos de reporte

Un elemento no desdeñable es el contexto en que se recopilaron los datos. La conciencia sobre un posible efecto adverso puede influir tanto en el paciente como en el médico a la hora de reconocerlo y reportarlo. Es notable que los primeros informes europeos sobre neurotoxicidad de DTG generaron alarma en la comunidad médica alrededor de 2016; a partir de entonces, es plausible que en ciertas regiones se adoptara una actitud de mayor vigilancia activa de estos síntomas. Por ejemplo, la gran cohorte francesa deliberadamente solo incluyó datos hasta finales de 2016 para "no sesgar" los resultados con cambios de prescripción motivados por la creciente notoriedad de los efectos de DTG (15). Esto indica que, tras divulgarse los problemas, algunos clínicos pudieron haber sido más propensos a suspender DTG ante síntomas leves que antes habrían pasado inadvertidos o se hubieran tolerado (47). De igual modo, pacientes informados pueden haber atribuido al fármaco sensaciones que quizá hubieran achacado al estrés u otras causas en otro contexto. En ensayos clínicos doble ciego, el efecto expectativa se reduce (ni el paciente ni el evaluador saben si están con DTG o con comparador), lo que tiende a balancear la percepción de síntomas entre grupos.

En cambio, en la práctica abierta, saber que se está tomando un medicamento "nuevo" puede llevar a reportar cualquier malestar reciente como posible efecto de este. Además, los eventos adversos leves transitorios (por ejemplo, sueños vívidos la primera semana, o dos noches de insomnio) probablemente

no quedaron consignados en ensayos, donde se enfocan efectos clínicamente significativos, pero en la vida real un médico cauteloso podría anotar "insomnio" en la historia como posible RAM e incluso cambiar el fármaco por precaución. En esencia, existe un posible sobre-reportaje en estudios observacionales debido a sesgos de notificación. Por otro lado, también pudiera haber ocurrido cierto infra-reportaje en ensayos: pacientes que participan en estudios pueden no informar síntomas menores por no querer abandonar un ensayo, o médicos ocupados en la meta primaria (supongamos, eficacia virológica) pueden pasar por alto preguntas detalladas de sueño/ánimo a menos que el paciente las mencione espontáneamente (48).

#### Líneas futuras de investigación

La evidencia disponible sobre los efectos neuropsiquiátricos de DTG revela vacíos importantes que justifican nuevas líneas de investigación. Se requiere el desarrollo de estudios prospectivos con evaluaciones neuropsiquiátricas estandarizadas, que incluyan escalas validadas de sueño, ansiedad, depresión y función cognitiva. Este enfoque permitiría cuantificar con mayor precisión la incidencia real de los síntomas y su evolución temporal tras el inicio de DTG.

Otra prioridad es profundizar en la farmacogenética y farmacocinética del SNC. Investigaciones que examinen variantes genéticas en transportadores, enzimas metabolizadoras o receptores neuronales, así como estudios de penetrancia y concentración intracerebral del fármaco, podrían identificar mecanismos subyacentes y subgrupos con mayor susceptibilidad. Complementariamente, estudios de neuroimagen funcional y biomarcadores inflamatorios o neuroquímicos ofrecerían datos objetivos sobre posibles alteraciones cerebrales inducidas por DTG.

#### Limitaciones

La evidencia disponible presenta limitaciones importantes, como la heterogeneidad metodológica, la ausencia de evaluaciones neuropsiquiátricas estandarizadas y la subrepresentación de mujeres y adultos mayores.

## Conclusiones

La relación entre dolutegravir y los efectos neuropsiquiátricos permanece en discusión, con evidencia heterogénea que por momentos parece conflictiva. Por un lado, algunos estudios observacionales y registros clínicos han detectado una incidencia mayor de síntomas como insomnio, ansiedad, depresión o mareos en pacientes que inician DTG, con tasas de discontinuación del fármaco por estas causas que alcanzan a una minoría no despreciable (en torno al 2–5% e incluso más en ciertos contextos). Estos hallazgos sugieren que sí existiría un efecto neuropsiquiátrico relacionado con DTG, particularmente en subgrupos susceptibles (mujeres, adultos mayores, personas con antecedentes psiquiátricos). Por otro lado, la evidencia controlada de ensayos clínicos y meta-análisis no muestra un riesgo significativamente mayor con DTG en comparación con otros tratamientos de primera línea. En dichas investigaciones, los eventos neuropsiquiátricos fueron infrecuentes y de similar frecuencia en los grupos con y sin DTG, indicando que tal vez los síntomas observados en la práctica pudieran atribuirse al azar, a condiciones concomitantes o a percepciones subjetivas.

¿Cómo unir la evidencia? La interpretación más plausible es que dolutegravir es bien tolerado por la mayoría de pacientes, sin efectos neuropsiquiátricos clínicamente relevantes en términos poblacionales, pero existe un subgrupo pequeño de individuos en los que el fármaco sí desencadena síntomas neuropsiquiátricos (en general leves o moderados, ocasionalmente lo suficientemente molestos para ameritar suspensión). Ese subgrupo de riesgo no está todavía claramente identificado en cuanto a perfil; si bien se han propuesto factores como el sexo femenino o la edad avanzada, estos no han sido consistentes en todos los estudios. La disparidad de hallazgos sugiere que necesitamos profundizar más antes de concluir definitivamente. Mientras tanto, desde el punto de vista clínico es razonable mantener la confianza en DTG como antirretroviral de primera línea dada su gran eficacia y la baja incidencia absoluta de efectos serios, pero a la vez estar alerta a síntomas neuropsiquiátricos en pacientes que inician este fármaco, especialmente en aquellos con antecedentes o

factores predisponentes. Reconocer tempranamente signos de insomnio severo, ideación depresiva u otros cambios tras la introducción de DTG permitirá individualizar la decisión de continuar o ajustar la terapia. En definitiva, dolutegravir y sus posibles efectos en el SNC constituyen un área donde la evidencia es mixta y aún en evolución, lo que demanda un análisis crítico (como el aquí realizado) y, sobre todo, nuevos estudios que arrojen más claridad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

## Bibliografía

1. Povar-Echeverría M, Comet-Bernad M, Gasso-Sánchez A, Ger-Buil A, Navarro-Aznarez H, Martínez-Álvarez R, et al. Efectos adversos neuropsiquiátricos de dolutegravir en la práctica clínica real. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Nov 13];39(2):78–82. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-efectos-adversos-neuropsiquiatricos-dolutegravir-practica-S0213005X20300525>
2. Jakimiuk A, Piechal A, Wiercińska-Drapała A, Nowaczyk A, Mirowska-Guzel D. Central nervous system disorders after use of dolutegravir: evidence from preclinical and clinical studies. *Pharmacological Reports* 2023 75:5 [Internet]. 2023 Aug 21 [cited 2025 Nov 13];75(5):1138–51. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43440-023-00515-y>
3. Taramasso L, Orofino G, Ricci E, Menzaghi B, De Socio GV, Squillace N, et al. Reversibility of Central Nervous System Adverse Events in Course of Art. *Viruses* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Nov 13];14(5):1028. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/5/1028/htm>
4. Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric adverse events with dolutegravir and other integrase strand transfer inhibitors. *AIDS Rev*. 2019 Jan 1;21(1):4

–10.

5. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Nov 13];18(1):56–63. Available from: [/doi/pdf/10.1111/hiv.12468](https://doi/pdf/10.1111/hiv.12468)

6. Cabello-Úbeda A, Baeza AG, García JT, de La Fuente Moral S, Mena MN, Martínez AP, et al. Changes in Quality of Sleep, Mood, and Other Neuropsychiatric Symptoms After Switching Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir to Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a Randomized Study of People With Human Immunodeficiency Virus With Poo.... *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Nov 13];9(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36147597/>

7. Fettiplace A, Stainsby C, Winston A, Givens N, Puccini S, Vannappagari V, et al. Psychiatric symptoms in patients receiving dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Nov 13];74(4):423–31. Available from: [https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2017/04010/psychiatric\\_symptoms\\_in\\_patients\\_receiving.11.aspx](https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2017/04010/psychiatric_symptoms_in_patients_receiving.11.aspx)

8. Capetti AF, Di Giambenedetto S, Latini A, Sterrantino G, De Benedetto I, Cossu M V., et al. Morning dosing for dolutegravir-related insomnia and sleep disorders. *HIV Med* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Nov 13];19(5):e62–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762661/>

9. Dolutegravir and central nervous system side-effects: abacavir, older age increase the risk | *aidsmap* [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Available from: <https://www.aidsmap.com/news/oct-2016/dolutegravir-and-central-nervous-system-side-effects-abacavir-older-age-increase-risk>

10. Turkova A, White E, Gibb DM, Ford D, Kekitiinwa AR, Bbuye D, et al. Neuropsychiatric manifestations and sleep disturbances with dolutegravir-based antiretroviral therapy versus standard of care in children and adolescents: a secondary analysis of the ODYSSEY trial. *Lancet*

*Child Adolesc Health* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Nov 13];7(10):718–27. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2352464223001645>

11. Li J, Chen D, Wen Z, Du Y, Huang Z, Zhong H, et al. Real-world efficacy and safety of dolutegravir plus lamivudine versus tenofovir plus lamivudine and efavirenz in ART-naïve HIV-1-infected adults. *Medicine* [Internet]. 2022 Oct 21 [cited 2025 Nov 13];101(42):E31100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36281149/>

12. Brehm TT, Franz M, Hüfner A, Hertling S, Schmiedel S, Degen O, et al. Safety and efficacy of elvitegravir, dolutegravir, and raltegravir in a real-world cohort of treatment-naïve and -experienced patients. *Medicine* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Nov 13];98(32). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31393378/>

13. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, Cailhol J. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis* [Internet]. 2019 Dec [cited 2025 Nov 13];11(4):372–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33380904/>

14. Chan P, Yoon B, Colby D, Kroon E, Sacdalan C, Sriplienchan S, et al. Immunological, Cognitive, and Psychiatric Outcomes After Initiating Efavirenz- and Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy During Acute Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Nov 13];76(3):E718–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35687498/>

15. Neuropsychiatric side-effects lead only 1 in 40 to drop dolutegravir, French study shows | *aidsmap* [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Available from: <https://www.aidsmap.com/news/aug-2018/neuropsychiatric-side-effects-lead-only-1-40-drop-dolutegravir-french-study-shows>

16. Elliot ER, Wang X, Singh S, Simmons B, Vera JH, Miller RF, et al. Increased Dolutegravir Peak Concentrations in People Living With Human Immunodeficiency Virus Aged 60 and Over, and Analysis of Sleep Quality and Cognition. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Nov 13];68(1):87–95. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy426>

17. Yombi JC. Dolutegravir Neuropsychiatric Adverse Events: Specific Drug Effect or Class Effect. *AIDS Rev*. 2018;20(1).
18. Cusato J, Borghetti A, Teti E, Milesi M, Tettoni MC, Bonora S, et al. Dolutegravir Discontinuation for Neuropsychiatric Symptoms in People Living with HIV and Their Outcomes after Treatment Change: A Pharmacogenetic Study. *Metabolites* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 13];12(12):1202. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/12/12/1202/htm>
19. Lepik KJ, Yip B, Ulloa AC, Wang L, Toy J, Akagi L, et al. Adverse drug reactions to integrase strand transfer inhibitors. *AIDS*. 2018 Apr 24;32(7):903–12.
20. Ene L, Duiculescu D, Ruta SM. How much do antiretroviral drugs penetrate into the central nervous system? *J Med Life* [Internet]. 2011 [cited 2025 Nov 13];4(4):432. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3227164/>
21. Huang C, Hoque T, Bendayan R. Antiretroviral drugs efavirenz, dolutegravir and bictegravir dysregulate blood-brain barrier integrity and function. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 8;14:1118580.
22. Animut MD, Sorrie MB, Birhanu YW, Teshale MY. High prevalence of neurocognitive disorders observed among adult people living with HIV/ AIDS in Southern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019 Mar 1;14(3).
23. Abers MS, Shandera WX, Kass JS. Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. *CNS Drugs*. 2014 Feb;28(2):131–45.
24. Ma Q, Schifitto G, Venuto C, Ocque A, Dewhurst S, Morse GD, et al. Effect of Dolutegravir and Sertraline on the Blood Brain Barrier (BBB). *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2020 15:1 [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2025 Nov 13];15(1):7–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11481-020-09904-z>
25. Nickoloff-Bybel EA, Calderon TM, Gaskill PJ, Berman JW. HIV Neuropathogenesis in the Presence of a Disrupted Dopamine System. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2020 15:4 [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2025 Nov 13];15(4):729–42. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11481-020-09927-6>
26. Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Drugs of Abuse, Dopamine, and HIV-Associated Neurocognitive Disorders/HIV-Associated Dementia. *Molecular Neurobiology* 2011 44:1 [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2025 Nov 13];44(1):102–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-011-8195-z>
27. Nestler EJ, Carlezon WA. The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2006 Jun 15 [cited 2025 Nov 13];59(12):1151–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322305012436>
28. Dunlop BW, Nemeroff CB. The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2025 Nov 13];64(3):327–37. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/482227>
29. Channer B, Matt SM, Nickoloff-Bybel EA, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J, et al. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Nov 13];75(1):62–158. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36757901/>
30. Griesel R, Sinxadi P, Kawuma A, Joska J, Sokhela S, Akpomiemie G, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic associations with dolutegravir neuropsychiatric adverse events in an African population. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Nov 13];77(11):3110–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36031789/>
31. Anderson AM, Jang JH, Easley KA, Fuchs D, Gisslen M, Zetterberg H, et al. Cognitive and Neuronal Link with Inflammation: A Longitudinal Study in People with and Without HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2025 Nov 13];85(5):617–25. Available from: [https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2020/12150/cognitive\\_and\\_neuronal\\_link\\_with\\_inflammation\\_\\_a.16.aspx](https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2020/12150/cognitive_and_neuronal_link_with_inflammation__a.16.aspx)
32. Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, Schifitto G, Zhong J, Daar E, et al. Persistence of HIV-associated

cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS* [Internet]. 2011 Mar 13 [cited 2025 Nov 13];25 (5):625–33. Available from: [https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2011/03130/persistence\\_of\\_hiv\\_associated\\_cognitive.11.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2011/03130/persistence_of_hiv_associated_cognitive.11.aspx)

33. Fettiplace A, Stainsby C, Winston A, Givens N, Puccini S, Vannappagari V, et al. Psychiatric symptoms in patients receiving dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Nov 13];74(4):423–31. Available from: [https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2017/04010/psychiatric\\_symptoms\\_in\\_patients\\_receiving.11.aspx](https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2017/04010/psychiatric_symptoms_in_patients_receiving.11.aspx)

34. Turkova A, White E, Gibb DM, Ford D, Kekitiinwa AR, Bbuye D, et al. Neuropsychiatric manifestations and sleep disturbances with dolutegravir-based antiretroviral therapy versus standard of care in children and adolescents: a secondary analysis of the ODYSSEY trial. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Nov 13];7(10):718–27. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2352464223001645>

35. Heglar R, Mood R, Priest JL, Schulman KL, Fusco GP. Benchmarking HIV Quality Measures in the US OPERA HIV Cohort. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Nov 13];6(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31660374/>

36. Squillace N, Ricci ED, Orofino G, Forcina G, Albini L, Menzaghi B, et al. Neuropsychiatric adverse events in people with HIV initiating a new integrase strand transfer inhibitor-based regimen in Italy: findings from the NEURO-INSTI study. *BMC Infectious Diseases* 2025 25:1 [Internet]. 2025 May 27 [cited 2025 Nov 13];25(1):763–. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-025-11090-3>

37. Rossetti B, Ferrara M, Taramasso L, Bai F, Lombardi F, Ciccarelli N, et al. Evolution of Self-reported Neuropsychiatric Symptoms After Switching from Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: Results from the Randomized DOBINEuro Trial. *Infectious Diseases and Therapy* 2024 14:1 [Internet].

2024 Nov 29 [cited 2025 Nov 13];14(1):293–304. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-024-01083-1>

38. Dow DE, Bartlett JA, Dow DE, Bartlett JA. Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV. *Infectious Diseases and Therapy* 2014 3:2 [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2025 Nov 13];3(2):83–102. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-014-0029-7>

39. Gesesew HA, Ward P, Hajito KW, Feyissa GT, Mohammadi L, Mwanri L. Discontinuation from Antiretroviral Therapy: A Continuing Challenge among Adults in HIV Care in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Nov 13];12(1):e0169651. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169651>

40. Hughes AJ, Mattson CL, Scheer S, Beer L, Skarbinski J. Discontinuation of antiretroviral therapy among adults receiving HIV care in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) [Internet]. 2014 May 1 [cited 2025 Nov 13];66(1):80–9. Available from: [https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2014/05010/discontinuation\\_of\\_antiretroviral\\_therapy\\_among.11.aspx](https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2014/05010/discontinuation_of_antiretroviral_therapy_among.11.aspx)

41. Youvan DC, Ai Y. A Critique of ViiV Healthcare's Identity-Based HIV Advertising. 2025 [cited 2025 Nov 13]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/392361715>

42. Elliot ER, Neary M, Else L, Khoo S, Moyle G, Carr DF, et al. Genetic influence of ABCG2, UGT1A1 and NR1I2 on dolutegravir plasma pharmacokinetics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Nov 13];75(5):1259–66. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz558>

43. Chen S, St Jean P, Borland J, Song I, Yeo AJ, Piscitelli S, et al. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Nov 13];15(1):9–16. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2217/pgs.13.190>

44. Borghetti A, Calcagno A, Lombardi F, Cusato J, Belmonti S, D'Avolio A, et al. SLC22A2 variants and



## Reconocimiento del síndrome de Wunderlich en paciente con dolor en flanco: Reporte de caso

### Recognition of Wunderlich Syndrome in Patient with Flank Pain: A Case Report

#### Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

Maureen Yolanda Salas-Isaac  
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio  
Alcalde", Universidad de Guadalajara,  
México.

#### \*Correspondencia

Jorge Armando Gaitán  
Correo:  
jorgearmandogaitan@hotmail.com

**Recibido:** 19 de Julio, 2025.

**Aceptado:** 26 de Agosto, 2025.

**Publicado:** 25 de mayo, 2026.

#### Cómo citar este artículo:

Medina-Alvarez OA, Gaitán JA, Arreola-Peralta RJ, Mora-Moreno HE, Ascencio-Reyes JM. Reconocimiento del síndrome de Wunderlich en paciente con dolor en flanco: Reporte de caso. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 110-114.

Oscar Antonio Medina-Alvarez <sup>1</sup>, Jorge Armando Gaitán <sup>2</sup>, Ricardo J. Arreola-Peralta <sup>3</sup>, Hugo Eduardo Mora-Moreno <sup>4</sup>, Juan Manuel Ascencio-Reyes <sup>5</sup>

Hospital General Regional No. 1 Charo, Instituto Mexicano del Seguro Social. Morelia, Michoacán. <sup>1</sup>

Cirugía General, Hospital General Regional No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social. Morelia, Michoacán. <sup>2</sup>

Cirugía General, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Michoacán. <sup>3</sup>

Cirugía General, Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva", Morelia, Michoacán. <sup>4</sup>

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Jalisco. <sup>5</sup>

### Resumen

El síndrome de Wunderlich, definido como hemorragia renal espontánea no traumática, es una condición poco frecuente pero potencialmente mortal. Se presenta comúnmente con dolor agudo en flanco y puede evolucionar a choque hipovolémico si no se diagnostica a tiempo. Su causa benigna más común es el angiomiolipoma renal, mientras que el carcinoma de células renales constituye la principal causa maligna. En este contexto, se presenta el caso de una mujer de 47 años con dolor súbito e intenso en el hipocondrio izquierdo, irradiado al flanco ipsilateral, acompañado de náuseas.

A la exploración física se identificó signo de Giordano izquierdo positivo, sin datos de irritación peritoneal. La tomografía computarizada (TC) sin contraste evidenció una masa renal izquierda con densidad grasa y hematoma perirrenal, sugestiva de angiomiolipoma complicado con hemorragia renal espontánea no traumática. Debido a que la paciente permaneció hemodinámicamente estable, se realizó nefrectomía radical electiva. Posteriormente, el estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de angiomiolipoma.

En conclusión, este caso resalta la importancia de la sospecha clínica oportuna y del uso adecuado de imagenología para el diagnóstico del síndrome de Wunderlich, especialmente en pacientes sin antecedente traumático. Aunque en casos inestables se requiere cirugía de urgencia, la cirugía electiva puede considerarse en pacientes estables, permitiendo mejores resultados. El reconocimiento temprano de esta entidad es clave en el abordaje del dolor agudo en flanco.

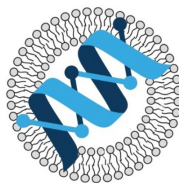
**Palabras clave:** Hemorragia, angiomiolipoma, dolor abdominal, cólico renal, cirugía general, reporte de caso

### Introducción

El síndrome de Wunderlich es una entidad poco común. Esta patología se considera una urgencia médica, dado que implica una colección aguda de sangre en el parénquima renal. Su etiología más frecuente es por un angiomiolipoma renal [1].

El diagnóstico se basa principalmente en la sospecha clínica, la cual debe confirmarse mediante tomografía computarizada abdominal con contraste. El tratamiento debe individualizarse en función del estado hemodinámico del paciente [2-4].

El caso corresponde a una paciente que acudió a consulta por dolor agudo en



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

Wunderlich syndrome, defined as spontaneous non-traumatic renal hemorrhage, is a rare but potentially life-threatening condition. It commonly manifests with acute flank pain and may progress to hypovolemic shock if not recognized promptly. The most frequent benign cause is renal angiomyolipoma, while renal cell carcinoma represents the leading malignant cause. In this context, we report the case of a 47-year-old woman who presented with sudden, severe pain in the left upper quadrant radiating to the left flank, associated with nausea.

Physical examination revealed left-sided costovertebral angle tenderness without peritoneal signs. A non-contrast computed tomography (CT) scan demonstrated a left renal mass with fat density and an associated perirenal hematoma, suggestive of angiomyolipoma complicated by spontaneous non-traumatic renal hemorrhage. As the patient remained hemodynamically stable, she underwent elective radical nephrectomy. Histopathological examination subsequently confirmed the diagnosis of angiomyolipoma.

In conclusion, this case highlights the importance of early clinical suspicion and imaging in diagnosing Wunderlich syndrome, especially in patients without a history of trauma. While emergency surgery is often necessary in unstable patients, elective surgery may be feasible in hemodynamically stable cases, allowing for optimized outcomes. Clinicians should be aware of this rare entity when evaluating acute flank pain, as timely diagnosis and appropriate management can be lifesaving.

**Keywords:** Hemorrhage; angiomyolipoma; abdominal pain; renal colic, general surgery; case report

hipocondrio izquierdo. Los estudios de laboratorio y la tomografía revelaron hemorragia renal izquierda, lo que motivó una intervención quirúrgica.

## Reporte de caso

Se presenta el caso de una paciente femenina de 47 años que acudió en octubre de 2023 a su clínica de medicina familiar refiriendo dolor agudo e intenso en hipocondrio izquierdo, con una puntuación de 10/10 en la escala visual análoga (EVA), irradiado hacia el flanco izquierdo y acompañado de náuseas sin vómito. A pesar de recibir butilioscina, el cuadro no mejoró, por lo que fue referida al Hospital General Regional No. 1 en Morelia, México.

Al ingreso, sus signos vitales fueron: presión arterial de 109/64 mmHg, frecuencia cardíaca de 69 lpm, frecuencia respiratoria de 20 rpm, temperatura de 36.6 °C y saturación de oxígeno del 98% sin necesidad de soporte ventilatorio. Se solicitaron biometría hemática, química sanguínea básica y tiempos de coagulación (Tabla 1).

En la exploración física, la paciente se encontraba

cooperadora y orientada, con mucosas secas y exploración cardiopulmonar sin hallazgos patológicos. El abdomen mostraba ruidos intestinales presentes, de intensidad y frecuencia normales, blando, depresible, y con signo de Giordano positivo del lado izquierdo, sin datos de irritación peritoneal. La exploración de genitales externos no mostró alteraciones, y las extremidades eran simétricas, con llenado capilar inmediato. No se reportaron antecedentes personales patológicos de relevancia ni comorbilidades.

Ante el inicio súbito de dolor en flanco sin antecedente traumático, y la positividad del signo de Giordano sin irritación peritoneal, se sospechó un proceso retroperitoneal. Se realizó TC sin contraste, la cual mostró un riñón derecho sin litiasis, ectasia ni hidronefrosis, y un riñón izquierdo con una masa renal de densidades negativas sugestiva de angiomiolipoma, con signos de sangrado y hematoma perirrenal (Fig. 1a). Estos hallazgos condujeron al diagnóstico de síndrome de Wunderlich, basado en la naturaleza espontánea de la hemorragia, su localización y la ausencia de causas traumáticas o iatrogénicas.

Tabla 1. Resultados de laboratorio al ingreso

| Prueba                   | Valor | Unidades                  | Rango normal |
|--------------------------|-------|---------------------------|--------------|
| Hemoglobina              | 10    | g/dL                      | 12-16        |
| Hematocrito              | 30.8  | %                         | 38-47        |
| Plaquetas                | 210   | $\times 10^3/\text{mm}^3$ | 150-400      |
| Leucocitos               | 8.1   | $\times 10^3/\text{mm}^3$ | 05-10        |
| Neutrófilos              | 64    | %                         | 40-70        |
| Glucosa                  | 206   | mg/dL                     | 70-100       |
| Urea                     | 29.9  | mg/dL                     | 18-50        |
| Creatinina               | 0.7   | mg/dL                     | 0.7-1.5      |
| Tiempo de protrombina    | 11.8  | seg                       | 12-16        |
| Tiempo de tromboplastina | 26.8  | seg                       | 23-35        |
| INR                      | 1.03  | -                         | 0.8-1.2      |

El servicio de urología valoró a la paciente y decidió iniciar manejo médico con analgésicos opioides, líquidos intravenosos, antipiréticos y antibióticos profilácticos. Además, se solicitaron cuatro concentrados eritrocitarios y cuatro unidades de plasma. Se informó a la paciente y a sus familiares sobre el diagnóstico, plan terapéutico, pronóstico y riesgos quirúrgicos potenciales. Se obtuvo consentimiento para proceder con la intervención quirúrgica.

Durante la cirugía se realizó una incisión en chevron, evidenciándose un extenso hematoma perirrenal que disecaba el mesocolon y el retroperitoneo, además de una masa tumoral renal de 20 cm que había roto el parénquima renal (Fig. 1b-1c). Se identificaron tres arterias y tres venas que irrigaban el riñón, por lo que se procedió a una nefrectomía radical.

En la consulta de seguimiento realizada en diciembre de 2023, el informe de patología confirmó el diagnóstico de angiomiolipoma. La paciente se encontraba asintomática, sin signos de hernia ni infección, y con cicatrización completa de la herida quirúrgica.

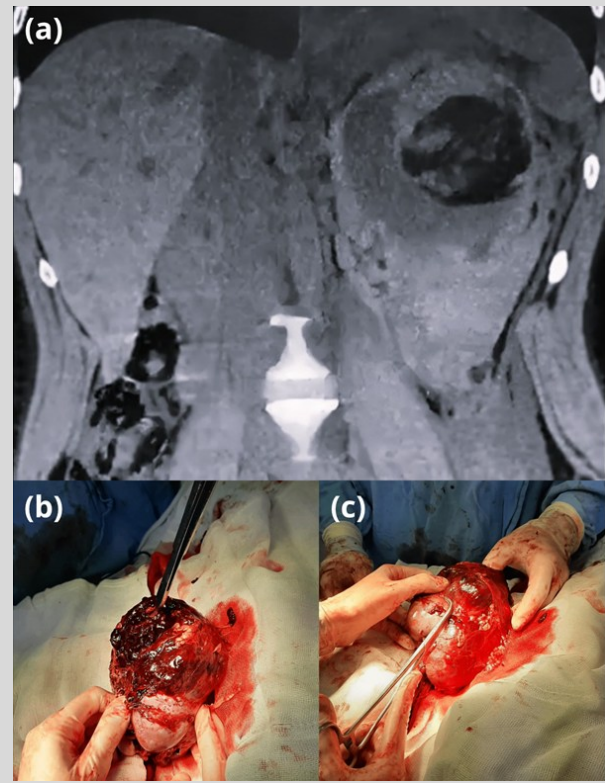
Discusión

El síndrome de Wunderlich, descrito inicialmente por Bonet en 1700 como una hemorragia renal espontánea no traumática, fue posteriormente

caracterizado por Carl August Wunderlich en 1856 como una apoplejía espontánea de la cápsula renal, definiéndola como un cuadro vascular hemorrágico agudo que diseca los espacios subcapsular y perirrenal. En 1910, Coenen describió trece casos y acuñó formalmente el término "síndrome de Wunderlich". Se trata de una entidad rara, con una incidencia no bien establecida, caracterizada por una acumulación súbita de sangre en el espacio subcapsular o perirrenal, generalmente contenida por los tejidos adyacentes [1, 5, 6].

La hemorragia puede ser lo suficientemente grave como para presentar la tríada de Lenk, compuesta por: (1) dolor agudo en flanco, (2) masa palpable en flanco y (3) choque hipovolémico. El síndrome de Wunderlich puede causar una hemorragia retroperitoneal potencialmente mortal, frecuentemente relacionada con estructuras vasculares frágiles y deficiencia de elastina. Se

Figura 1. Tomografía computarizada simple de abdomen.



(a) Corte coronal que muestra el riñón derecho sin litiasis, ectasia ni hidronefrosis; y el riñón izquierdo con un tumor renal con densidades negativas sugestivas de angiomiolipoma, con signos de sangrado y hematoma perirrenal. (b) Hematoma subcapsular del riñón izquierdo. (c) Hematoma subcapsular del riñón izquierdo

considera una urgencia médica, siendo la segunda causa más frecuente de hemorragia retroperitoneal, después del carcinoma renal y el angiomiolipoma [4, 7, 8].

La etiología es variada. El carcinoma de células renales representa la causa maligna más frecuente, mientras que el angiomiolipoma es la causa benigna más común. Otras causas incluyen vasculitis, malformaciones arteriovenosas y aneurismas. El diagnóstico se fundamenta principalmente en la sospecha clínica, y se confirma mediante TC con contraste, que posee una sensibilidad del 100% para detectar hemorragia perirrenal. El ultrasonido también puede utilizarse como herramienta rápida para evaluar la anatomía renal y detectar sangrado interno [3].

El manejo puede ser complejo y depende de la presencia de sangrado activo y del estado hemodinámico del paciente. Las opciones iniciales incluyen la embolización selectiva de arterias renales, mientras que la intervención quirúrgica se reserva para casos específicos. Las decisiones terapéuticas se basan en el tamaño y estabilidad del tumor: la vigilancia activa es apropiada para tumores <4 cm, mientras que la angioembolización seguida de nefrectomía parcial o total se recomienda para tumores >4 cm. En general, la cirugía se considera el tratamiento definitivo [9, 10].

## Conclusión

Este caso subraya la importancia de considerar la hemorragia renal espontánea en el diagnóstico diferencial del dolor agudo en flanco, incluso en pacientes hemodinámicamente estables y sin antecedentes traumáticos. La sospecha clínica oportuna, el uso adecuado de estudios de imagen y la valoración multidisciplinaria fueron claves para un desenlace favorable. Asimismo, destaca que el manejo quirúrgico electivo programado puede ser una opción viable en pacientes seleccionados, lo que refuerza la necesidad de individualizar el tratamiento según la estabilidad clínica y los hallazgos imagenológicos.

## Consideraciones éticas

Procedimientos realizados a paciente bajo previo consentimiento informado; autorización de uso de información bajo consentimiento informado. Se

evitan datos para reconocimiento de la paciente.

## Conflictos de interés

No se tienen conflictos de interés.

## Financiamiento

No se contó con financiamiento.

## Bibliografía

1. Segura Gortáez A, Barreda Pesqueira A, Segura Gortáez A, Barreda Pesqueira A. Síndrome de Wunderlich (hemorragia renal espontánea). Reporte de un caso. Revista de la Facultad de Medicina (México) [Internet]. 2021 Dec [cited 2025 Jun 22];64(6):26–31. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0026-17422021000600026&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0026-17422021000600026&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Ramirez-Limon DA, Gonzaga-Carlos N, Angulo-Lozano JC, Miranda-Symes O, Virgen-Gutierrez F. Wunderlich Syndrome Associated With Angiomyolipomas. Cureus. 2022 Apr;14(4):e23861.
3. Escuadra-Gallegos J, Hernández-Remess H, Heredia-Torres B, Hernández-Quiroz J. Síndrome de Wunderlich. Med Int Mex [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jul 18];36(5):735–9. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95768>
4. García-Chairez LR, Montelongo-Rodríguez FA, Moreno-Arquieta IA, Ayala MM, Gutierrez-González A. Unusual Presentation of Wunderlich Syndrome. Ochsner Journal [Internet]. 2022 Sep 21 [cited 2025 Jun 22];22(3):273–6. Available from: <https://www.ochsnerjournal.org/content/22/3/273>
5. Pedemonte JG, Degiovanni D, Pusterla D, Reibel C, Di Nucci J, Boccio C, et al. Tríada de Lenk como presentación clínica del angiomiolipoma. Actas Urológicas Españolas [Internet]. 2008 Sep [cited 2025 Jul 18];32(8):850–4. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0210-](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0210-)

48062008000800014&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

6. Sánchez-Turati JG, Merayo-Chalico CE, Hernández-Castellanos VA, Saavedra-Briones DV, Adrade-Platas JD, Fernández-Carreño AJ, et al. Síndrome de Wunderlich causado por angiomiolipoma renal de pequeñas dimensiones. *Rev Mex Urol* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jul 18];69(2):75–8. Available from: [https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=28292&utm\\_medium=email&utm\\_source=transaction](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=28292&utm_medium=email&utm_source=transaction)
7. Lin YY, Hsu CW, Li HM, Su HY. Diagnosis of Wunderlich syndrome in a patient with flank pain. *Hong Kong Med J*. 2019 Oct;25(5):406.e1–2.
8. Shah JN, Gandhi D, Prasad SR, Sandhu PK, Banker H, Molina R, et al. Wunderlich Syndrome: Comprehensive Review of Diagnosis and Management. *RadioGraphics* [Internet]. 2023 Jun [cited 2025 Jun 22];43(6):e220172. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.220172>
9. Liu J, Xu Z, Li Y, Dai S, Liu J, Pan J, et al. Comparison between MassARRAY and pyrosequencing for CYP2C19 and ABCB1 gene variants of clopidogrel efficiency genotyping. *Mol Membr Biol*. 2019 Dec;35(1):1–8.
10. Giovini M, Poggiali E, Zocchi P, Bianchi E, Antonucci E, Barbera M. A Case of Spontaneous Renal Haemorrhage (Wunderlich Syndrome) in an Anticoagulated Patient. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Jul 18]; Available from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/3269>



## Reporte de caso: válvula aórtica cuatricúspide como hallazgo incidental en paciente con insuficiencia cardíaca severa y evolución postquirúrgica complicada

(Case report: quadricuspid aortic valve as an incidental finding in a patient with severe heart failure and complicated postoperative course)

### Editado por:

Diego Navarro Espinosa  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

### \*Correspondencia

Leopoldo Alejandro Delgado-Bramasco  
Correo:  
alejandrooficialdelgado@gmail.com

Recibido: 01 de octubre, 2025.

Aceptado: 09 de octubre, 2025.

Publicado: 25 de mayo del 2026.

### Cómo citar este artículo:

Delgado-Bramasco LA, Vargas-Loera EG, González-Hernández OR. Reporte de caso: válvula aórtica cuatricúspide como hallazgo incidental en paciente con insuficiencia cardíaca severa y evolución postquirúrgica complicada. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 115-120.

Leopoldo Alejandro Delgado-Bramasco<sup>1</sup>, Erika Giselle Vargas-Loera<sup>2</sup>, Óscar René González-Hernández<sup>3</sup>.

Residencia de primer año en oftalmología, Centro Médico Nacional de Occidente.<sup>1</sup>  
Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.<sup>2</sup>  
Médico especialista en cardiología con alta especialidad en ecografía cardíaca, Adscrito al Servicio de Cardiología del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca".<sup>3</sup>

### Resumen

La válvula aórtica cuatricúspide (VAQ) es una anomalía congénita rara caracterizada por la presencia de cuatro valvas en la válvula aórtica, en lugar de las tres habituales. Su manifestación clínica más frecuente es la insuficiencia aórtica (IA), cuyo diagnóstico suele realizarse de forma incidental. Se presenta el caso de un hombre de 40 años con antecedentes de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, ingresado por insuficiencia cardíaca descompensada y disfunción ventricular severa. El ecocardiograma transtorácico mostró una imagen en "X" en el eje corto paraesternal, compatible con VAQ asociada a IA severa. Además, presentó insuficiencia renal aguda y desnutrición calórico-proteica. Debido a su estado crítico, se instauró manejo médico con diuréticos intravenosos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores SGLT2, posponiendo la cirugía. El caso destaca la importancia del diagnóstico oportuno, la optimización clínica previa y el abordaje interdisciplinario.

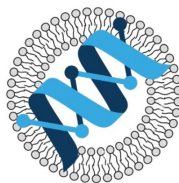
**Palabras clave:** Válvula Aórtica Cuatricúspide; Diverticulitis; Disfunción Ventricular Izquierda; Diabetes Mellitus Tipo 2; Insuficiencia Cardíaca; Hipertensión Arterial.

### Introducción

La válvula aórtica cuatricúspide constituye una anomalía congénita extremadamente rara, cuyo diagnóstico generalmente ocurre de forma incidental durante estudios ecocardiográficos solicitados por otros motivos. Esta malformación, descrita por primera vez en 1862 por Ballington, ha sido reportada en la literatura con una prevalencia muy baja, cercana al 0.008% en estudios de autopsias y al 0.0065% en poblaciones evaluadas por ecocardiografía transtorácica. Aunque suele ser asintomática durante gran parte de la vida, la alteración hemodinámica que genera la presencia de una cúspide adicional conlleva, en la mayoría de los casos, al desarrollo de insuficiencia aórtica progresiva.

El caso presentado describe a un paciente joven en quien se identificó una válvula aórtica de cuatro cúspides de manera incidental, hallazgo que resalta la importancia de considerar esta anomalía en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia aórtica en adultos jóvenes, incluso en ausencia de factores de riesgo convencionales o antecedentes de enfermedad cardíaca estructural. La evolución clínica suele estar marcada inicialmente por signos subclínicos de disfunción valvular que progresan, si no se interviene, hacia insuficiencia cardíaca por sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo.

Ecocardiográficamente, la VAQ suele evidenciarse como una imagen en "X" en el corte



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS/UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

The quadricuspid aortic valve (QAV) is a rare congenital anomaly characterized by the presence of four aortic cusps instead of the normal three. Its diagnosis is often incidental and commonly associated with aortic regurgitation (AR). We report the case of a 48-year-old man with systemic arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and heart failure with severely reduced left ventricular ejection fraction (15%). The patient was admitted for postoperative wound evisceration following surgery for complicated diverticulitis and subsequently developed acute decompensated heart failure. Transthoracic echocardiography incidentally revealed a QAV with moderate AR, severe left ventricular dilation, severe mitral regurgitation, and moderate-to-severe tricuspid regurgitation. Laboratory findings included acute kidney injury and electrolyte abnormalities. Management focused on optimization of heart failure therapy using intravenous diuretics, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, and an SGLT2 inhibitor. This case emphasizes the importance of echocardiography, recognition of congenital anomalies, and multidisciplinary management in complex cardiovascular disease.

**Keywords:** *Quadricuspid Aortic Valve; Diverticulitis; Left Ventricular Dysfunction; Type 2 Diabetes Mellitus; Heart Failure; Arterial Hypertension.*

paraesternal en eje corto durante la diástole, aunque la ecocardiografía transtorácica convencional puede ser insuficiente para una caracterización precisa, requiriendo en ocasiones estudios complementarios como la ecocardiografía transesofágica o la tomografía computarizada cardíaca. En nuestro paciente, los hallazgos ecocardiográficos fueron determinantes para establecer el diagnóstico y evaluar el grado de disfunción valvular, elementos esenciales para definir la conducta terapéutica.

Una característica notable de la VAQ es su alta asociación con insuficiencia aórtica significativa. Reportes previos documentan que hasta el 75% de los pacientes desarrollan insuficiencia aórtica, una proporción considerablemente mayor en comparación con otras malformaciones congénitas valvulares. Esta disfunción valvular severa justifica el hecho de que un número importante de pacientes requiere intervención quirúrgica, principalmente mediante reemplazo valvular aórtico, aunque técnicas de reparación como la tricuspización han ganado popularidad en centros especializados.

Nuestro caso refleja fielmente estos conceptos: un hallazgo ecocardiográfico incidental en un paciente joven, en quien la caracterización anatómica detallada permitió establecer el diagnóstico y el manejo.

## Reporte de caso

Presentamos el caso de un paciente masculino de 48 años de edad, originario de Autlán de Navarro, Jalisco, residente en La Laja. Se desempeña como conductor de autobuses, cuenta con escolaridad secundaria completa, está casado y profesa la religión católica.

Entre sus antecedentes personales patológicos refiere diabetes mellitus tipo 2 no controlada, hipertensión arterial sistémica de un año de evolución e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 15%, diagnosticada hace dos años. En cuanto a antecedentes quirúrgicos de importancia, presenta laparotomía exploradora con sigmoidectomía y colostomía terminal secundaria a diverticulitis complicada. Dentro de los antecedentes heredofamiliares, reporta madre con hipertensión arterial sistémica falleció por infarto agudo al miocardio, padre hipertenso fallecido por infarto pulmonar y dos hermanos con hipertensión arterial, uno fallecido por enfermedad vascular cerebral y otro por infarto agudo al miocardio. Asimismo, refiere antecedentes personales no patológicos de tabaquismo y etilismo activos.

El paciente acudió a esta unidad médica por presentar evisceración de herida quirúrgica

abdominal secundaria a esfuerzos de tos, acompañada de disnea a pequeños esfuerzos y náuseas, observándose exposición de víscera hueca posterior a la cirugía de colostomía realizada por diverticulitis complicada. A la exploración física, se auscultó un precordio rítmico con evidencia de soplo diastólico decreciente en foco aórtico. La auscultación pulmonar reveló hipoventilación basal bilateral y matidez a la percusión en las bases pulmonares. El abdomen se encontró globoso, con herida quirúrgica en línea media con puntos de sutura integrados, y colostomía funcional sin signos de infección.

El paciente ingresó inicialmente el 18 de diciembre de 2023 por dolor abdominal de alta intensidad (9/10 en escala EVA), por lo que fue sometido a laparotomía exploradora más sigmoidectomía y colostomía descendente terminal. Posteriormente, el 31 de diciembre de 2023 presentó evisceración quirúrgica que requirió un nuevo cierre de la pared abdominal. Durante su evolución hospitalaria desarrolló insuficiencia cardíaca descompensada quien había sido determinada inicialmente como insuficiencia cardíaca NYHA I con derrame pleural bilateral, insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal aguda. Durante la valoración ecocardiográfica, se identificó de manera incidental una válvula aórtica cuatricúspide.

En la evaluación diagnóstica, los estudios de laboratorio mostraron elevación progresiva de creatinina sérica (de 1.12 a 2.54 mg/dl), uremia elevada (91 mg/dl), hipocalcemia (6.3 mg/dl), hipofosfatemia (2.1 mg/dl) e hipomagnesemia (1.08 mg/dl). El péptido natriurético cerebral (BNP) fue de 6004 pg/ml, compatible con insuficiencia cardíaca descompensada. La tomografía de tórax evidenció cardiomegalia a expensas de cavidades izquierdas y derrame pleural bilateral con predominio derecho. El electrocardiograma mostró ritmo sinusal con hipertrofia ventricular izquierda. El ecocardiograma transtorácico reportó disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo (FEVI 15%), ventrículo dilatado en grado severo con volúmenes telediastólicos y telesistólicos elevados con geometría hipertrófica excéntrica severa, hipocinesia generalizada severa, insuficiencia mitral severa secundaria a dilatación del anillo mitral a remodelamiento ventricular izquierdo, insuficiencia tricuspídea moderada a severa, insuficiencia aórtica moderada con una pendiente de desaceleración de 4.1 m/s<sup>2</sup> y un THP

de 265 ms secundario a válvula aórtica cuatricúspide con colapso mínimo de las valvas, ligamento de Marshall prominente, aurícula izquierda dilatada en grave severo por volumen indexado.

En cuanto al manejo terapéutico, se realizó optimización de la insuficiencia cardíaca mediante diuresis dirigida con furosemida intravenosa. Se introdujeron enalapril y dapagliflozina, y se suspendieron espironolactona y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tras la identificación de lesión renal aguda. Se corrigió el desequilibrio hidroelectrolítico mediante reposición intravenosa de potasio, calcio, fósforo y magnesio. Se instauró profilaxis antibiótica con ceftriaxona y metronidazol, y se consideró terapia con CPAP nocturno por sospecha de apnea obstructiva del sueño, misma que fue rechazada por el paciente. El tratamiento farmacológico al egreso incluyó losartan 50 mg cada 24 horas, dapagliflozina 10 mg cada 24 horas, espironolactona 25 mg cada 24 horas y metoprolol 50 mg cada 12 horas.

Actualmente, el paciente se encuentra sin seguimiento adecuado, ya que optó por egreso voluntario y no ha acudido a las citas de control programadas.

## Discusión

La válvula aórtica cuatricúspide (VAQ) es una anomalía congénita poco frecuente, caracterizada por la presencia de cuatro valvas en lugar de las tres habituales de las válvulas semilunares. Su prevalencia es baja, estimada en aproximadamente 0.008% en estudios de autopsia y hasta 0.0065% en hallazgos ecocardiográficos. Debido a su rareza y escasa sospecha clínica inicial, suele descubrirse de manera incidental. La válvula aórtica bicúspide es la anomalía más común de la válvula aórtica, ocurriendo en aproximadamente 2%, siguiendo a la válvula aórtica unicúspide.<sup>1, 3, 6</sup>

El origen de esta anomalía es desconocido, aunque se puede relacionar con el resultado de la septación anómala de una valva normal o a nivel conotruncal, una indentación de un cojinete endocárdico o la división de la cresta mesenquimal que origine el cojinete endocárdico.<sup>2</sup> En la quinta semana de la embriogénesis, dos cojinetes forman la porción cefálica del tronco arterioso. Estos cojinetes arteriales se fusionan y descienden en forma espiral

hacia los ventrículos para formar el septum aortopulmonar. En la unión del cono y el tronco, tres protuberancias dan lugar a cada valva semilunar. Estas protuberancias crecen en valvas de forma triangular las cuales están cubiertas de endotelio que se inserta distalmente para formar las cúspides. El mecanismo o vía para el desarrollo anormal aun no es conocido en su totalidad. La fusión aberrante del septum aortopulmonar o la proliferación mesenquimatosa anormal en el tronco común puede dar lugar a formación anormal de la cúspide. La alteración de este proceso puede derivar en una válvula cuatricúspide, posiblemente como una variante supernumeraria de la yema mesenquimal aórtica o como resultado de una proliferación anormal. Algunos estudios realizados en hamsters sirios propusieron que la válvula aórtica cuatricúspide es el resultado de la partición anormal de una de las tres crestas mesenquimales que dan lugar a los tres cojines AV de la AV tricúspide normal. 1, 7

En 1973, Hurwitz y Roberts clasificaron a las válvulas cuatricúspides, cuya clasificación se mantiene en uso al día de hoy. Esta clasificación consta de 7 tipos diferentes, denominados con letras desde la A hasta la G de acuerdo al tamaño de las valvas. El tipo A: 4 valvas del mismo tamaño; tipo B: 3 valvas del mismo tamaño y una valva pequeña; tipo C: 2 valvas de tamaño grande y 2 valvas pequeñas; tipo D: 1 valva grande, 2 intermedias y 1 pequeña; tipo E: 1 valva grande y 3 más pequeñas del mismo tamaño; tipo F: 2 valvas grandes del mismo tamaño y 2 más pequeñas de diferente tamaño; tipo G: 4 valvas de diferente tamaño. El tipo A representa el 32% del total de la población, el tipo B es la variante más frecuente con hasta el 41%, el tipo C representa el 15%, el tipo D representa el 3%, el tipo E representa el 2%, el tipo F representa el 2% y el tipo G representa el 5%. Los tipos A, B y C representan el 85% de la población. En 2001, Nakamura et al. describieron una clasificación simplificada de cuatro variables (I-IV) con la ubicación de la valva supernumeraria. En dicho estudio de 42 pacientes, el 23.8% era tipo I, el 30.9% era tipo II, el 7.1% era tipo III y el 9.5% era tipo IV. 2, 4

La historia natural de la enfermedad aún no se establece. En la literatura la insuficiencia aórtica fue la patología más común, encontrada en aproximadamente el 75% de los casos, debido a la

inadecuada

coaptación de las cúspides durante la diástole, lo cual provoca regurgitación central, mientras que en un 9% se caracteriza por estenosis aórtica e insuficiencia aórtica, en el cual solo el 16% tenía una función valvular normal. Esta insuficiencia tiende a progresar, llevando a dilatación ventricular izquierda y eventual disfunción sistólica. La insuficiencia progresa con el tiempo, ocasionando remodelamiento ventricular y posteriormente disfunción del ventrículo izquierdo. Alrededor del 45% de los casos en esa serie de casos requirieron cirugía por los síntomas significativos y disfunción valvular progresiva. En una revisión de setenta casos por Janssens et al. Se detectaron treinta y nueve valvas (56%) con insuficiencia aórtica, veintiséis de los cuales requirieron reemplazo quirúrgico. Hay menor incidencia de disfunción valvular corresponde a los de tipo B (67.5%). La estenosis aórtica es rara hasta en un 0.7%. La válvula aórtica cuatricúspide es rara en niños o adolescentes, ya que, suelen presentarse en varones de la cuarta y quinta década de la vida. Hasta el 18% se asocia con anomalía del septum ventricular, anomalías en las coronarias, siendo esta la más común, ductus arterioso permeable y estenosis de la válvula pulmonar. En particular, la arteria coronaria única es especialmente importante, ya que se ha informado de una muerte cardíaca súbita causada por el aislamiento completo de la arteria coronaria izquierda por una cúspide adherente de una válvula aórtica cuatricúspide. En algunos reportes de caso existió asociación con el síndrome de Ehlers-Danlos. 1, 4.

El diagnóstico de la válvula aórtica cuatricúspide (VAC) puede ser complejo debido a las limitaciones de algunas técnicas de imagen convencionales. La ecocardiografía transtorácica bidimensional es una herramienta inicial importante, ya que permite valorar la morfología de la válvula aórtica (número de cúspides, grado de engrosamiento, presencia de vegetaciones), el tamaño de la raíz aórtica y del ventrículo izquierdo. Una imagen característica es la formación de una figura en "X" en la vista en eje corto durante la diástole. y una apariencia rectangular en sístole y el Doppler color valora el grado de insuficiencia aórtica, sin embargo, en ocasiones no es visible el defecto. La ecocardiografía transesofágica, que proporciona imágenes más

detalladas de la válvula y permite detectar anomalías como el prolapso valvular es el estándar de oro. Otras técnicas complementarias incluyen la aortografía, que puede mostrar la movilidad, el número de cúspides y la presencia de calcificaciones, además de estimar la severidad de la regurgitación. De forma más moderna, la angiografía por tomografía computarizada (CTA) y la resonancia magnética cardíaca (RMN) han demostrado ser altamente eficaces para delinear con precisión la anatomía valvular, cuantificar la regurgitación, medir el tamaño ventricular y detectar malformaciones asociadas, como las arterias coronarias anómalas.<sup>1, 4, 5</sup>

El manejo de la válvula aórtica cuatricúspide depende de la extensión de la insuficiencia aórtica y las lesiones contiguas. La indicación es la misma que la insuficiencia por otras causas, como enfermedad degenerativa. La elección es el reemplazo de válvula aórtica con prótesis biológica. También se han descrito reparaciones quirúrgicas conservadoras, como la tricuspización, que consiste en suturar la comisura entre la cúspide supernumeraria y una cúspide adyacente, recreando una válvula tricúspide funcional. Se han descrito reparaciones exitosas, como la tricuspización, que busca restaurar la funcionalidad reduciendo el número de cúspides a tres, particularmente en casos con morfología favorable. En los casos de estenosis aórtica se corrigió con implantación transcáteter de la válvula aórtica.

Una consideración adicional es el riesgo de endocarditis infecciosa, particularmente en las VAQ con cúspides asimétricas, donde la distribución irregular de presión favorece la lesión endotelial. Aunque no se recomienda la profilaxis antibiótica rutinaria en estos pacientes, se debe mantener un alto índice de sospecha clínica ante fiebre o deterioro hemodinámico.<sup>1, 3</sup>

### Consideraciones éticas/Consentimiento informado

Los autores declaramos la obtención del consentimiento informado del paciente para el uso de su información con fines académicos.

### Agradecimientos

Queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento al Dr. Oscar Rene González,

cardiólogo ecocardiografista, por su valiosa colaboración en la evaluación, diagnóstico y documentación del presente caso clínico de válvula aórtica cuatricúspide. Su aguda capacidad diagnóstica, experiencia en imagen cardiovascular y compromiso con la excelencia médica fueron fundamentales para la identificación precisa de esta rara anomalía congénita. La dedicación del Dr. Oscar Rene González no solo ha permitido enriquecer la comprensión clínica del caso, sino que además constituye un ejemplo de rigurosidad y vocación al servicio del paciente y del conocimiento médico.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Financiamiento

Los autores declaran no tener fuentes de financiación externas.estructurada

### Bibliografía

1. Malviya A, Jha PK, Mishra J, Srivastava P, Mishra A. Quadricuspid aortic valve. A case report and literature review. *The Egypt Heart J*. 30 de mayo de 2015;68(4):271-275. doi: 10.1016/j.ehj.2015.09.003
2. Posada D, Ramírez A, Jaramillo JC, González J, Zambrano R, Franco C. Válvula aórtica cuatricúspide. *Rev Colomb Cardiol*. 26 de enero de 2023;30(3):207-211. doi: 10.24875/RCCAR.21000104
3. Hernández F, Mingo S, Forteza A. Válvula aórtica cuatricúspide y sus consecuencias. *REC Cardio Clinics*. 09 de mayo de 2022;5(2):160-161. doi: 10.1016/j.rccl.2022.05.003.
4. Gutiérrez G, Gutiérrez F, Bastianelli G, Vaccarino G. Válvula aórtica cuatricúspide en paciente adulto: una rara etiología de insuficiencia valvular aórtica. *Rev Fed Arg Car*. 23 de julio de 2021;50(1):3-5.
5. Bouza MG, Ramchandani B. Válvula aórtica cuatricúspide. *Cir Cardio*. 2016;23(3):145. doi: 10.1016/j.circv.2015.10.010.
6. Restrepo DW, Carvajal MI, Díaz PA, Duque L, Díaz PA. Válvula aórtica cuatricúspide: una revisión de la literatura. *REC Cardio Clinics*. Marzo de 2025;60(1):53-58. doi: 10.1016/j.rccl.2024.07.006

7. Borjian S, Hali R. A Quadricuspid Aortic Valve with Incomplete Partitioning Can Mimic a Tricuspid Aortic Valve. *J Cardiovasc Echogr.* 23 de enero de 2023;32(4):230–232. doi: 10.4103/jcecho.jcecho\_45\_22

## Deficiencia de surfactante por mutación en el gen ABCA3: causa genética de neumopatía intersticial en pacientes pediátricos, a propósito de tres casos

Surfactant deficiency due to ABCA3 gene mutation: a genetic cause of interstitial lung disease in pediatric patients, based on three case reports

### Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval  
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica  
Traslacional, Departamento de Biología  
Molecular, Universidad de Guadalajara,  
México.

Maureen Yolanda Salas-Isaac  
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio  
Alcalde", Universidad de Guadalajara,  
México.

### \*Correspondencia

Carlos Domínguez Vargas  
Correo:  
carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

**Recibido:** 01 de octubre, 2025.

**Aceptado:** 09 de octubre, 2025.

**Publicado:** 25 de mayo, 2026.

### Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Ramírez-Flores SJ, Márquez-González DJ, García-Hernández JE, Robles-Loera DM, Álvarez-Dávalos CM, García-Gómez A, Sánchez-Peña B, Martínez-Hernández RE. Deficiencia de surfactante por mutación en el gen ABCA3: causa genética de neumopatía intersticial en pacientes pediátricos, a propósito de tres casos. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 121-129.

Carlos Domínguez-Vargas <sup>1</sup>, Samantha Jonnue Ramírez-Flores <sup>1</sup>, Dante Joel Márquez-González <sup>1</sup>, Jesús Eduardo García-Hernández <sup>1</sup>, Diana Margarita Robles-Loera <sup>1</sup>, Carina Mariel Álvarez-Dávalos <sup>1</sup>, Aurora García-Gómez <sup>1</sup>, Barbarita Sánchez-Peña <sup>2</sup>, Ramsés Emiliano Martínez-Hernández <sup>3</sup>

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara. <sup>1</sup>

Licenciatura en Cirujano Dentista, Facultad de Odontología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia. <sup>2</sup>

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia. <sup>3</sup>

### Resumen

Las deficiencias congénitas de surfactante son enfermedades raras, ocasionadas por mutaciones en genes como *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1* y *ABCA3*. Estas alteraciones producen falla en la síntesis, procesamiento o transporte del surfactante pulmonar, con manifestaciones que van desde síndrome de dificultad respiratoria neonatal hasta enfermedad pulmonar intersticial crónica. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue describir la presentación clínica, hallazgos imagenológicos, diagnóstico genético y evolución de tres pacientes pediátricos con deficiencia de surfactante asociada a mutaciones en *ABCA3*.

Para ello, se realizó un análisis retrospectivo de tres casos clínicos pediátricos atendidos en instituciones de referencia. Se recopilieron datos de historia clínica, estudios de imagen y análisis genéticos confirmatorios mediante secuenciación dirigida de genes del surfactante (*ABCA3*, *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1*). Asimismo, la información fue contrastada con la literatura publicada sobre fenotipos asociados a mutaciones en *ABCA3*.

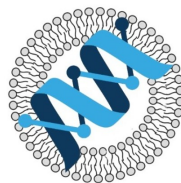
El Caso 1 presentó enfermedad intersticial difusa con mutaciones p.Gly1421Arg y p.Arg280Cys, con sobrevida bajo oxigenoterapia y manejo antiinflamatorio. El Caso 2 mostró distrés respiratorio neonatal grave, sin respuesta a surfactante exógeno, con variantes missense y delección intrónica en trans, falleciendo al cuarto día. Por su parte, el Caso 3 presentó hipoxemia crónica, TAC con vidrio esmerilado y mutaciones p.Glu292Val y p.Met1647fs, sobreviviendo más allá del primer año con soporte y fármacos inmunomoduladores.

En conclusión, la deficiencia de surfactante por mutaciones en *ABCA3* tiene una amplia variabilidad fenotípica. El diagnóstico genético temprano permite orientar el manejo, ofrecer consejería familiar y considerar trasplante pulmonar en casos graves. Estos casos resaltan la necesidad de avanzar hacia medicina de precisión en neumopatías pediátricas raras.

**Palabras clave:** Deficiencia de surfactante pulmonar; Proteínas transportadoras ABC; Mutación genética; Neumopatías intersticiales; Pediatría; Caso clínico

### Introducción

Las deficiencias congénitas de surfactante constituyen un grupo poco frecuente pero clínicamente grave de enfermedades pulmonares hereditarias de inicio neonatal o



Departamento de  
Biología Molecular y  
Genómica CUCS/UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract

Congenital surfactant deficiencies are rare disorders caused by mutations in genes such as *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1*, and *ABCA3*. These alterations impair the synthesis, processing, or transport of pulmonary surfactant, leading to clinical manifestations ranging from neonatal respiratory distress syndrome to chronic interstitial lung disease. In this context, the objective of the present study was to describe the clinical presentation, imaging findings, genetic diagnosis, and outcomes of three pediatric patients with surfactant deficiency associated with *ABCA3* mutations.

To achieve this, a retrospective analysis was performed on three pediatric clinical cases attended at referral institutions. Data were collected from medical records, imaging studies, and confirmatory genetic testing by targeted sequencing of surfactant-related genes (*ABCA3*, *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1*). In addition, the findings were compared with the literature on phenotypes associated with *ABCA3* mutations.

Case 1, a 2-year-old girl, presented diffuse interstitial lung disease with ground-glass opacities and two trans variants (p.Gly1421Arg and p.Arg280Cys), surviving with home oxygen and anti-inflammatory treatment. Case 2, a male neonate, developed severe respiratory distress at birth, with a “white lung” radiographic pattern and lethal outcome; genetic testing revealed a missense variant and an intronic deletion in trans. Meanwhile, Case 3, a male infant, showed chronic hypoxemia from birth, CT with diffuse ground-glass opacities, and variants p.Glu292Val and p.Met1647fs; he survived beyond the first year with supportive care and immunomodulatory therapy.

In conclusion, surfactant deficiency due to *ABCA3* mutations presents wide phenotypic variability, from lethal neonatal forms to chronic, partially manageable disease. Early genetic diagnosis is essential to guide management, provide family counseling, and consider lung transplantation in severe cases. These findings highlight the need for progress toward precision medicine in rare pediatric lung diseases.

**Keywords:** Pulmonary Surfactant Deficiency; ATP-Binding Cassette Transporters; Genetic Mutation; Interstitial Lung Diseases; Pediatrics; Case Reports

infantil. La prevalencia estimada de los trastornos del surfactante es de aproximadamente 1 por cada 100,000 nacidos vivos, aunque se considera una subestimación debido al subdiagnóstico y a la limitada disponibilidad de pruebas genéticas en muchos países [1, 2]. Dentro de estas entidades, las mutaciones en *ABCA3* representan hasta el 30–50% de los casos de enfermedad pulmonar intersticial infantil y son actualmente la causa monogénica más frecuente de disfunción del surfactante [3].

Los genes *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1* y *ABCA3* participan en la síntesis, empaquetamiento y secreción del surfactante pulmonar. El gen *ABCA3* codifica un transportador de membrana presente en los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II y es esencial para el transporte de fosfolípidos hacia el surfactante. Las variantes patogénicas en *ABCA3*

ocasionan fenotipos que oscilan desde síndrome de dificultad respiratoria neonatal grave y refractario al surfactante exógeno hasta formas crónicas de neumopatía intersticial infantil que permiten cierta sobrevida [3–6].

La caracterización fenotípica y genotípica de estos pacientes es fundamental para establecer el diagnóstico, orientar el manejo clínico y proporcionar consejería genética familiar. Asimismo, la correlación entre tipo de variante y gravedad clínica constituye un área de creciente investigación en medicina de precisión.

El presente trabajo describe tres casos pediátricos con deficiencia de surfactante asociada a mutaciones en *ABCA3*, enfatizando su presentación clínica, hallazgos imagenológicos, variantes genéticas y evolución, así como su relación con lo

publicado en la literatura especializada.

## Desarrollo

La deficiencia congénita de surfactante es un grupo de enfermedades hereditarias poco frecuentes que comprometen la función pulmonar desde el nacimiento o la infancia [1]. Se caracteriza por la incapacidad de producir o utilizar adecuadamente el surfactante pulmonar, una mezcla de fosfolípidos y proteínas secretada por los neumocitos tipo II cuya función principal es reducir la tensión superficial alveolar y evitar el colapso pulmonar al final de la espiración [2]. Entre los genes implicados, *ABCA3* (ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 3) codifica un transportador de membrana localizado en los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II, esencial para incorporar fosfolípidos al surfactante y para el adecuado empaquetamiento y secreción de este complejo [3, 4]. Las mutaciones en *ABCA3* se asocian a un espectro clínico que incluye tanto cuadros graves de síndrome de dificultad respiratoria neonatal como formas crónicas de enfermedad pulmonar intersticial infantil [4–6]. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se define como un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda manifestado por taquipnea, retracciones torácicas y cianosis, secundario a la incapacidad de los alvéolos para mantener la estabilidad por déficit o disfunción del surfactante [2, 6]. En neonatos prematuros suele deberse a inmadurez pulmonar, pero en recién nacidos de término o lactantes con enfermedad genética debe sospecharse una deficiencia congénita de surfactante [1, 6]. En este contexto, la identificación de mutaciones en trans (es decir, variantes patogénicas distintas heredadas de cada progenitor en un patrón autosómico recesivo) es determinante para confirmar el diagnóstico [3, 4]. Esta caracterización genética permite no solo explicar el fenotipo clínico, sino también orientar el pronóstico y considerar alternativas terapéuticas como el trasplante pulmonar en casos graves [1, 5].

## Caso 1

### Datos generales y antecedentes

Paciente femenina de 2 años 7 meses, previamente sana. Presentó dos episodios respiratorios anteriores: infección de vías respiratorias bajas a los 10 meses y un cuadro de neumonía intersticial a los

25 meses, ambos manejados de manera ambulatoria o con oxigenoterapia sin ventilación mecánica. Sin antecedentes familiares de enfermedad pulmonar.

### Cuadro clínico

Acudió por dificultad respiratoria progresiva de dos días de evolución, acompañada de fiebre (38.5 °C) y tos persistente. A la valoración inicial presentó polipnea (50 rpm), retracciones subcostales, hipoxemia (SatO<sub>2</sub> 82–84% en aire ambiente, con mejoría a 97% con oxígeno a 4 L/min por cánula nasal), palidez cutánea, acropaquias y murmullo vesicular con timbre bronquial bilateral. El examen neurológico fue normal (Glasgow 15/15).

### Estudios diagnósticos

La radiografía de tórax mostró opacidades bilaterales difusas, mientras que la tomografía computada de alta resolución evidenció opacidades en vidrio esmerilado sin bronquiectasias ni atrapamiento aéreo. Se descartaron causas infecciosas (cultivos negativos), fibrosis quística, inmunodeficiencias primarias y enfermedades reumatológicas. Por la evolución desfavorable y la imagenología compatible con neumopatía intersticial, se sospechó un trastorno del surfactante.

### Hallazgos genéticos

El panel multigénico para trastornos del surfactante identificó dos variantes en *ABCA3*, como se explica en la tabla 1: c.4261G>A (p.Gly1421Arg), variante con cambio de sentido (missense) patogénica, localizada en el dominio NBD2, y c.838C>T (p.Arg280Cys), variante con cambio de sentido (missense) probablemente patogénica, situada en una hélice transmembrana conservada.

El estudio de segregación confirmó que ambas variantes estaban en trans, estableciendo el diagnóstico de deficiencia congénita de surfactante secundaria a mutaciones bialélicas en *ABCA3*.

### Tratamiento

Requirió ventilación mecánica en modalidad control de presión (PIP 20 cmH<sub>2</sub>O, PEEP 6 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 100%). Se administraron antibióticos de amplio espectro, corticosteroides sistémicos, azitromicina

**Tabla 1.** Caracterización estructural y funcional de las variantes c.4261G>A (p.Gly1421Arg) y c.838C>T (p.Arg280Cys) en ABCA3 (Caso 1)

| c.4261G>A / p.Gly1421Arg                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | c.838C>T / p.Arg280Cys                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Variante missense: cambio genético de guanina [G] sustituida por adenina [A] en el nucleótido 4261 del ADN codificante.                                                                                                                                                                                                         | Variante missense: cambio genético de citosina [C] sustituida por timina [T] en el nucleótido 838.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Consecuencia a nivel proteico por reemplazo de glicina [Gly] por arginina [Arg] en la posición 1421 de la proteína ABCA3.                                                                                                                                                                                                       | Cambio en la proteína por sustitución de arginina [Arg] por cisteína [Cys] en la posición 280.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Se encuentra en el dominio ABC2 de transporte, específicamente en el sitio de unión a ATP 2 de 1416–1423; causa disfunción en el transporte de fosfolípidos al fallar en la hidrólisis de ATP por disfunción de afinidad, llevando a una acumulación anormal de lípidos y causando deficiencia de surfactante pulmonar (SMDP3). | Se encuentra dentro de una hélice transmembrana TM2 (261–283). Al cambiar la arginina (carga positiva) por cisteína (sin carga polar y un grupo tiol de la cisteína), afecta la estructura local de la hélice transmembrana al perder interacciones electrostáticas y estructura de estabilización con la bicapa lipídica, lo que puede comprometer la estabilidad de la proteína en la membrana. |

(10 mg/kg/dosis, tres veces por semana) e hidroxicloquina. Tras estabilización, se continuó oxigenoterapia de bajo flujo y terapia inhalada con fluticasona.

Evolución

Tras 14 días de soporte ventilatorio fue extubada y egresada con oxigenoterapia domiciliaria. Al seguimiento, mantiene saturaciones de 85–88% en aire ambiente y continúa tratamiento antiinflamatorio inhalado y azitromicina como terapia de mantenimiento.

Caso 2

Datos generales y antecedentes

Recién nacido masculino de término, producto de embarazo normoevolutivo y parto vaginal eutócico. Peso al nacer 3.63 kg. Puntuaciones APGAR de 7 al minuto, 8 a los 5 minutos y 9 a los 10 minutos. Sin antecedentes familiares de enfermedad pulmonar ni factores de riesgo perinatales.

Cuadro clínico

Presentó dificultad respiratoria desde los primeros minutos de vida, caracterizada por taquipnea, aleteo nasal, retracciones intercostales, cianosis central y llanto débil. Fue trasladado a una unidad neonatal de tercer nivel, donde ingresó bajo ventilación mecánica invasiva con parámetros iniciales SIMV, FiO<sub>2</sub> 60%, PIP 22 cmH<sub>2</sub>O y PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O. A la

auscultación se documentaron estertores bilaterales. La gasometría inicial mostró alcalosis respiratoria transitoria (pH 7.47, PaCO<sub>2</sub> 35 mmHg, PaO<sub>2</sub> 100 mmHg).

Estudios diagnósticos

La radiografía de tórax reveló opacidades difusas y un patrón homogéneo tipo “pulmón blanco”, sugestivo de enfermedad pulmonar difusa grave. Se administró surfactante exógeno en varias dosis, con respuesta inicial mínima y recaída posterior. Durante la evolución presentó datos de compromiso cardiorrespiratorio con acidosis respiratoria progresiva (pH 7.31, PaCO<sub>2</sub> 57.9 mmHg, PaO<sub>2</sub> 61 mmHg) y saturación persistente <90% a pesar de ventilación óptima. Asimismo, se identificaron marcadores de daño miocárdico (CK-MB 118 U/L, LDH 1156 U/L), alteraciones electrocardiográficas y persistencia del conducto arterioso en el ecocardiograma.

Hallazgos genéticos

El análisis molecular identificó dos variantes bialélicas en *ABCA3*: c.4561C>T (p.Arg1521Cys), variante con cambio de sentido (missense) patogénica, localizada en el dominio *ABC2* involucrado en la hidrólisis de ATP, y c.1896+2\_1896+17del, variante que afecta el sitio de empalme (splice-site), produciendo alteración del procesamiento del ARN y favoreciendo proteínas truncadas o no funcionales; las cuales se muestran

Tabla 2. Variantes patogénicas de ABCA3 identificadas en el Caso 2 y su impacto funcional

| c.4561C>T / p.Arg1521Cys                                                                                                                                     | c.1896+2_1896+17del                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Variante missense, cambio de arginina por cisteína. Afecta la posición 1521 de la proteína ABCA3, dentro del dominio del transportador ABC2 entre 1381-1614. | Variante splice-site (intrónica): delección intrónica que afecta el sitio de empalme justo después del exón que termina en el nucleótido 1896. |
| Falla en la hidrólisis del ATP, afectando la función en la capacidad de transporte de fosfolípidos.                                                          | Afecta la posición 632, que pertenece al dominio del transportador ABC1 de 530-763.                                                            |

en la tabla 2.

La segregación familiar confirmó que ambas variantes estaban en trans, estableciendo el diagnóstico de deficiencia congénita de surfactante secundaria a mutaciones bialélicas en *ABCA3*.

Tratamiento

Se administraron antibióticos empíricos (ampicilina y gentamicina), ventilación mecánica avanzada y varias dosis de surfactante exógeno. No se obtuvo mejoría sostenida, persistiendo insuficiencia respiratoria refractaria.

Evolución

A pesar del soporte respiratorio máximo y manejo multidisciplinario, la condición clínica evolucionó hacia insuficiencia respiratoria progresiva, con pronóstico considerado letal. Tras discusión con la familia y el equipo tratante, se limitaron maniobras invasivas de rescate. El paciente falleció en el periodo neonatal.

Caso 3

Datos generales y antecedentes

Recién Lactante masculino, nacido a las 37 semanas de gestación por parto vaginal eutócico. Peso al nacer 2.438 kg. Embarazo normoevolutivo, sin antecedentes familiares de enfermedad pulmonar. Presentó dificultad respiratoria e hipoxemia inmediata tras el nacimiento.

Cuadro clínico

Durante las primeras horas de vida mostró taquipnea persistente, retracciones subcostales, quejido espiratorio y cianosis peribucal. Requirió oxígeno suplementario desde el nacimiento. Posteriormente presentó falla de medro pese a

fórmula hipercalórica y múltiples hospitalizaciones por hipoxemia progresiva. A los 2 meses ingresó nuevamente por disnea grave, retracciones profundas y saturación <80% en aire ambiente, requiriendo oxígeno a 4 L/min por cánula nasal. Otros hallazgos incluyeron eosinofilia periférica (1310 células/mm³).

Estudios diagnósticos

La radiografía de tórax inicial mostró un patrón difuso en vidrio esmerilado bilateral. La tomografía computada de alta resolución confirmó opacidades difusas en vidrio esmerilado sin consolidaciones ni engrosamiento septal. Se descartaron etiologías infecciosas mediante PCR para virus respiratorios, *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Ecocardiograma, perfil tiroideo y videofluoroscopia fueron normales. La evolución clínica y los hallazgos radiológicos sugirieron enfermedad pulmonar intersticial infantil.

Hallazgos genéticos

El análisis molecular identificó dos variantes en *ABCA3*, mostradas en la tabla 3: c.875A>T (p.Glu292Val), variante con cambio de sentido (missense) patogénica, ubicada en la región que conecta las hélices transmembrana TM2 y TM3, asociada a alteración del transporte de fosfolípidos, y c.4938delC (p.Met1647fs), variante de cambio de marco de lectura (frameshift), que provoca truncación del extremo C-terminal y pérdida funcional significativa del transportador. La evaluación de segregación familiar confirmó que ambas variantes estaban en trans, estableciendo el diagnóstico de deficiencia congénita de surfactante secundaria a mutaciones bialélicas en *ABCA3*.

Tratamiento

Recibió antibióticos empíricos (ampicilina y

Tabla 3. Caracterización estructural y funcional de las variantes p.Glu292Val y p.Met1647fs en ABCA3 (Caso 3)

| p.Glu292Val (E292V)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | p.Met1647fs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Variante missense que cambia un glutamato por una valina en el residuo 292. Se encuentra en la región de la conexión de la hélice transmembrana TM2 (261–283) con la TM3 (307–327).<br><br>Al cambiar E (negativo, polar) por V (hidrofóbico, neutro), se altera la estructura local de la hélice y/o su inserción en la membrana, comprometiendo la función de transporte de los fosfolípidos y afecta la formación de cuerpos lamelares | Frameshift en el extremo C-terminal de la proteína, que introduce un nuevo marco de lectura desde el residuo 1647, generando un codón de parada prematuro. Ocurre en una región conservada crítica, justo después del dominio ABC2 (1381–1614).<br><br>Un frameshift altera completamente el marco de lectura; cambia todos los aminoácidos desde el residuo 1647 en adelante. Puede causar la pérdida del extremo C-terminal y activar la decadencia mediada por codón de terminación prematuro (NMD). |

gentamicina) durante los primeros episodios, sin mejoría clínica sostenida. Dada la evolución crónica, se instauró tratamiento con azitromicina (10 mg/kg/dosis, tres veces por semana) e hidroxyclorequina (50 mg/día). Fue colocado gastrostomía para rehabilitación nutricional y optimización del crecimiento. Los corticosteroides sistémicos no mostraron beneficio clínico y fueron suspendidos.

Evolución

A los 12 meses, el paciente presentó mejoría parcial, con reducción del requerimiento de oxígeno suplementario de 4 a 3 L/min y un patrón radiológico menos intenso en la radiografía de tórax. Persistió hipoxemia con el esfuerzo y dependió de oxígeno domiciliario, pero mostró mejoría ponderal tras la intervención nutricional.

Discusión

Los tres casos presentados ilustran el amplio espectro fenotípico asociado a las mutaciones del gen ABCA3, lo cual coincide con lo reportado previamente en la literatura sobre trastornos genéticos del surfactante [7, 11]. La expresión clínica puede variar desde formas neonatales letales hasta cuadros crónicos compatibles con sobrevida prolongada, dependiendo del tipo de variante y de la región funcional afectada dentro de la proteína [9, 11]. En particular, las variantes que afectan el sitio de empalme o las mutaciones truncantes suelen asociarse a fenotipos graves con desenlace neonatal fatal, debido a la producción de proteínas no funcionales o inestables, como se observó en el caso 2 [9]. Por otro lado, las variantes con cambio de sentido (missense) localizadas en dominios

críticos pueden conservar cierto grado de actividad residual del transportador ABCA3, lo que se traduce en enfermedad intersticial crónica con posibilidad de supervivencia más prolongada [7, 11].

La correlación genotipo–fenotipo descrita en estos casos respalda la evidencia de que la localización de la variante en los dominios NBD o transmembrana influye en la severidad clínica, modulando la capacidad de transporte de fosfolípidos y la formación de cuerpos lamelares funcionales [7, 11]. Asimismo, estas observaciones refuerzan la importancia de considerar un trastorno del surfactante cuando existe dificultad respiratoria refractaria al surfactante exógeno o cuando la imagenología muestra patrones persistentes en vidrio esmerilado sin etiología infecciosa demostrable [7, 8].

El diagnóstico genético oportuno permite no solo confirmar la etiología, sino también guiar decisiones terapéuticas y pronósticas, incluyendo la consideración del trasplante pulmonar en casos de evolución progresiva [9, 10]. Además, contribuye a la consejería genética familiar y abre la puerta a potenciales intervenciones basadas en medicina de precisión, cuyo desarrollo reciente ha mostrado avances prometedores en enfermedades pulmonares intersticiales de origen genético [10].

Diagnóstico

La deficiencia congénita del surfactante, al constituir una causa infrecuente pero potencialmente grave de insuficiencia respiratoria neonatal o infantil, requiere un alto índice de sospecha clínica para su diagnóstico [7]. El reconocimiento temprano es fundamental, pues permite establecer un pronóstico

más preciso, orientar el manejo y brindar asesoramiento genético familiar.

Desde el punto de vista clínico, debe considerarse en pacientes con dificultad respiratoria grave desde el periodo neonatal, hipoxemia persistente, opacidades pulmonares difusas en la radiografía y respuesta transitoria o nula al surfactante exógeno [7, 8]. En formas subagudas o crónicas, puede presentarse como enfermedad pulmonar intersticial infantil (ILD), con taquipnea persistente, retracciones, hipoxemia prolongada, pobre ganancia ponderal y requerimiento sostenido de oxígeno suplementario. Las herramientas imagenológicas, en particular la radiografía de tórax y la tomografía computada de alta resolución (TACAR), permiten identificar patrones típicos como opacidades en vidrio esmerilado difusas, sin atrapamiento aéreo ni consolidaciones focales [8]. La persistencia de estas alteraciones, junto con la exclusión de etiologías infecciosas o estructurales, justifica avanzar hacia estudios moleculares.

El diagnóstico definitivo se establece mediante análisis genético dirigido, utilizando paneles multigénicos que incluyen los genes *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* y *NKX2-1*. La identificación de variantes patogénicas en trans confirma el patrón autosómico recesivo característico de estos trastornos [9,10]. La correlación genotipo-fenotipo es variable: mutaciones truncantes o que afectan el sitio de empalme suelen asociarse a fenotipos neonatales letales, mientras que las variantes con cambio de sentido (missense) en dominios funcionales pueden conservar actividad parcial de la proteína, generando formas crónicas compatibles con sobrevida [9–11]. En casos seleccionados, cuando el estudio molecular no es concluyente o no se dispone de panel genético, pueden emplearse biopsia pulmonar, inmunohistoquímica o análisis ultraestructural, útiles para distinguir trastornos del surfactante de otros diagnósticos diferenciales como displasia alveolar, proteinosis alveolar, inmunodeficiencias o fibrosis quística [9].

## Tratamiento

El tratamiento de las deficiencias congénitas del surfactante es principalmente de soporte y depende de la severidad clínica y del gen afectado. En formas neonatales graves, el soporte respiratorio intensivo resulta indispensable, incluyendo ventilación

mecánica con parámetros protectores, oxigenoterapia de alto flujo y, en casos críticos, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) como terapia de rescate [1, 6].

La administración de surfactante exógeno puede proporcionar mejoría transitoria, aunque su efectividad es limitada en mutaciones que alteran directamente la síntesis o el transporte del surfactante, como en *SFTPB* y *ABCA3*. La falta de respuesta constituye un indicador clínico relevante para sospechar origen genético. En cuadros más crónicos, se han empleado inmunomoduladores como corticosteroides sistémicos e hidroxiclороquina, además de azitromicina por sus efectos antiinflamatorios, con resultados variables.

El manejo integral incluye el tratamiento de comorbilidades asociadas (reflujo gastroesofágico, hipertensión pulmonar) y una estrategia nutricional intensiva. En pacientes con enfermedad progresiva e insuficiencia respiratoria irreversible, el trasplante pulmonar constituye la única opción curativa, si bien su implementación está limitada por la escasez de donantes, la complejidad del procedimiento y la elevada morbilidad [4].

Actualmente, terapias emergentes como la terapia génica, la edición genética (CRISPR-Cas9) y moduladores moleculares personalizados han mostrado resultados prometedores en modelos experimentales, aunque permanecen en fase preclínica y no se encuentran disponibles para la práctica habitual [9–11]. En este contexto, se enfatiza la necesidad de avanzar hacia un enfoque de medicina de precisión, en el cual las decisiones terapéuticas se guíen por el perfil genético de cada paciente, optimizando la efectividad y el pronóstico a largo plazo.

## Conclusión

La deficiencia de surfactante asociada a mutaciones en *ABCA3* constituye una causa genética relevante de enfermedad pulmonar intersticial en la infancia, con un espectro clínico que abarca desde formas neonatales letales hasta cuadros crónicos parcialmente controlables. El diagnóstico genético temprano es fundamental para orientar el manejo clínico, evitar intervenciones innecesarias, establecer el pronóstico y proporcionar consejería familiar adecuada. La identificación de variantes en trans permite confirmar el patrón autosómico recesivo

característico y facilita la implementación de estrategias de seguimiento individualizado. Asimismo, estos hallazgos refuerzan la importancia de considerar el tamizaje genético preconcepcional en familias con antecedentes o en poblaciones de riesgo, como herramienta preventiva dentro de un enfoque de salud reproductiva.

Aunque el tratamiento actual se basa principalmente en medidas de soporte y, en casos seleccionados, en el trasplante pulmonar, el avance en biología molecular y en el entendimiento de la correlación genotipo–fenotipo abre la posibilidad de desarrollar terapias dirigidas y aproximaciones de medicina de precisión. El fortalecimiento de estas líneas de investigación será clave para mejorar los desenlaces y la calidad de vida de los pacientes afectados por estos trastornos poco frecuentes

### Consideraciones éticas

Dado que se trata de un análisis retrospectivo de casos clínicos previamente documentados en la literatura y revisados con fines académicos, no fue necesario solicitar consentimiento informado adicional. La información presentada fue anonimizada y se manejó conforme a los principios éticos de confidencialidad y respeto a la privacidad de los pacientes.

### Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Wendy Yareni Campos Pérez, quien con su orientación y estímulo motivó la preparación y envío de este manuscrito.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés relacionados con la realización o publicación de este trabajo.

### Financiamiento

El presente estudio no recibió financiamiento ni apoyo económico de ninguna institución pública o privada.

### Bibliografía

1. Cooney AL, Wambach JA, Sinn PL, McCray PB. Gene Therapy Potential for Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction. *Front Genome Ed* [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2025 Jul 21];3:785829. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
2. Gjeta I, Sala D, Bakalli I, Celaj E, Kola E. Surfactant Deficiency Causing Severe Pneumonia in a Child. *Curr Health Sci J* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 19];49(1):134. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10541074/>
3. ABCA3 - Phospholipid-transporting ATPase ABCA3 - Homo sapiens (Human) | Feature viewer | UniProtKB | UniProt [Internet]. [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q99758/feature-viewer?loadFeatures=true>
4. Lei C, Wan C, Liu C. ABCA3 mutation-induced congenital pulmonary surfactant deficiency: A case report. *Medicine (United States)* [Internet]. 2024 Mar 29 [cited 2025 Jul 19];103(13):E37622. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38552044/>
5. Akil N, Fischer AJ. Surfactant deficiency syndrome in an infant with a C-terminal frame shift in ABCA3: A case report. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Jul 19];53(5):E12–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566461/>
6. Hamvas A, Nogee LM, DeMello DE, Cole S. Pathophysiology and treatment of surfactant protein-B deficiency. *Neonatology* [Internet]. 1995 [cited 2025 Jul 21];67:18–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7647155/>
7. Dargaville PA, Herting E, Soll RF. Neonatal surfactant therapy beyond respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jul 21];28(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38040584/>
8. Polin RA, Carlo WA, Papile LA, Tan R, Kumar P, Benitz W, et al. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Jul 21];133(1):156–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379227/>

9. Khalsi F, Chaabene M, Romdhane M Ben, Trabelsi I, Hamouda S, de Becdelièvre A, et al. Congenital surfactant protein B (SP-B) deficiency: a case report. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 21];44:158. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37455866/>
10. Lugogo NL, Sterba SK, Montoya KA, Kropski JA, Ware LB, Blackwell TS, et al. Precision medicine in interstitial lung disease: Genomic and biologic predictors of disease progression and treatment response. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 21];204(4):486–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33988883/>
11. Nathan N. Maladies interstitielles pulmonaires de l'enfant d'origine génétique [Interstitial lung diseases in children of genetic origin]. *Rev Mal Respir*. 2023 Jan;40(1):38-46. French. doi: 10.1016/j.rmr.2022.11.003. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36564324.