

# SANUM

Volumen 9 N.º 3. Mayo 2025 - Julio 2025

Revista Científico-Sanitaria

ISSN 2530-5468

**DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL CARCINOMA MUCINOSO CUTÁNEO PRIMARIO: UN ESTUDIO DE CASO CON ENFOQUE EN MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS Y PRONÓSTICO CLÍNICO**

**DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR LITIO EN PACIENTE BIPOLAR: EVALUACIÓN CLÍNICA Y SEGUIMIENTO**

**ANGIOSARCOMA CUTÁNEO DEL PIE: CASO CLÍNICO**

**LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO EN MUJER JOVEN**

**DINÁMICAS DE LOS MACRÓFAGOS EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES: DEL EJE IL-17 A NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS**

**INFLUENCIA DE LA PANDEMIA DEL COVID-19 EN EL ESTADO DE SALUD MENTAL DEL PERSONAL DE ENFERMERÍA**

**HTLV-1: ORÍGENES, DESCUBRIMIENTO Y SU IMPACTO EN LA SALUD HUMANA**

**LUZ ROJA DE BAJO NIVEL COMO TRATAMIENTO DE FISIOTERAPIA COADYUVANTE PARA EL CONTROL DE LA MIOPIA EN NIÑOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**ENFERMEDAD POR RICKETTSIA EN ZONAS URBANAS: ¿UN PATÓGENO SUBDIAGNOSTICADO?**

**FIBRILACIÓN AURICULAR Y MIOCARDIOPATÍA AURICULAR EN 2025: UNA VISIÓN ACTUALIZADA DE SU FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y OPCIONES TERAPÉUTICAS**

**INFLUENCIA DE LOS METABOLITOS MICROBIANOS EN LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS T EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL**

**MIOCARDITIS VIRAL PEDIÁTRICA: DIAGNÓSTICO, FACTORES DE RIESGO Y ENFOQUES TERAPÉUTICOS**

**EJERCICIO, SEDENTARISMO Y SU IMPACTO EN LOS NIVELES DE BDNF: IMPLICACIONES PARA LA MEMORIA Y TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS**

**MECANISMOS DE REGENERACIÓN CARDÍACA: NUEVAS TERAPIAS**

**DIVORCIO COMO DETERMINANTE SOCIAL: IMPLICACIONES PARA LA SALUD INTEGRAL Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN**



# SANUM

Revista Científico-Sanitaria

Volumen 9 N.º 3  
(Mayo 2025-Julio 2025)

**Francisco López Gómez**  
*Secretario de Formación*

## Edita

**Servicios Públicos-UGT/Andalucía**  
Avda. Blas Infante, 4, 6ª Planta  
41011 Sevilla

### Contacto:

 [consejoderedaccion\\_revistasanum@yahoo.es](mailto:consejoderedaccion_revistasanum@yahoo.es)  
Teléfono: 637 503 298

## Consejo Ejecutivo

### Dirección:

**Antonio Tirado Blanco**  
*Secretario General*

### Subdirección:

**Antonio Macías Borrego**  
*Secretario de Sanidad*

## Consejo de Redacción

**María Ortiz Rico**  
*Órgano de prensa*

**José Luis de Isla Soler**  
*Director técnico*

## Diseño y maquetación:

**Ediciones Rodio**  
Plaza de la Magdalena, 9  
3ª planta  
41001-Sevilla

ISSN 2530-5468



Base de Datos Bibliográfica  
de la Fundación Index (REHIC)



MIAR

Matriz de información para la  
evaluación de revista. ICDS de 3.0



Bajo licencia  
Creative Commons



Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada  
CC BY-NC-ND

# CONSEJO EDITORIAL

## DIRECCIÓN EDITORIAL

### **Verónica Juan-Quilis MD, PHD**

Vicerrectorado de Transferencia, Innovación y Divulgación Científica de la Universidad de Alicante. UA Divulga, Unidad de Cultura Científica y de la Innovación (UCC+i)

## DIRECCIÓN ACADÉMICA

### **José Luis de Isla Soler**

Graduado en Enfermería. H.U. Virgen Macarena, Sevilla. España

## DIRECCIÓN DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN

### **Adriana Rivera Sequeiros**

Grado en Enfermería. Referente de investigación para enfermería en el H. U. Virgen Macarena. Profesora Asociada del departamento de enfermería. Universidad de Sevilla

## SECRETARÍA TÉCNICA

### **Coral Tirado Padilla**

Diplomada en Relaciones Laborales. Sevilla. España

## ÓRGANO DE PRENSA

### **María Ortiz Rico**

Licenciada en Periodismo. Gabinete de Comunicación de FeSP UGT Andalucía. España

## ASESOR JURÍDICO

### **Julián Vileya Rodríguez**

Licenciado en Derecho Público. Gabinete jurídico FeSP UGT-Andalucía. España

## ÁREA DE INFORMÁTICA

### **Fernando Rodríguez García**

Ingeniero técnico informático. Sevilla. España

## COMITÉ CIENTÍFICO

### **Ramón Sánchez-Garrido Escudero**

Doctor en medicina y cirugía. Especialista en medicina familiar y comunitaria. Médico de Familia del Centro de Salud de Antequera, Málaga. España

### **Francisco Ruiz Domínguez**

Doctor en Psicología Social. Servicio de Coordinación de Salud Pública Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica Secretaría General de Salud Pública e I+D+i Consejería de Salud y Consumo - Junta de Andalucía

### **M<sup>a</sup> Teresa Pozo Rubio**

Diplomada en Enfermería. Servicio de preanestesia H.U. Virgen Macarena. Sevilla. España

### **Cesar Aristides de Alarcón González**

Doctor en medicina, especialista en medicina interna. H.U. Virgen del Rocío. Sevilla. España

### **José Carlos Ochoteco Hurtado**

Psicólogo General Sanitario. Mayor in Science Board Certified Behavior Analyst. ArkProv, Miami. USA

### **Salvador Silva Pérez**

Diplomado en Enfermería. Supervisor Unidad Maxilofacial H.U. Virgen del Rocío. Sevilla. España

### **Estela M. Perea Cruz**

Diplomada en Enfermería. Unidad Medicina Preventiva H.U. Virgen del Rocío. Sevilla. España

### **Elena Prado Mel**

Licenciada en Farmacia. Servicio de Farmacia. H.U. Virgen del Rocío. Sevilla. España

### **M<sup>a</sup> José Garrido Serrano**

Diplomada en Enfermería. Supervisora Unidad Enfermedades Digestivas. Área de gestión sanitaria Sur de Sevilla. España

### **Inmaculada Villa del Pino**

Fisioterapeuta del Centro FISIUM, Sevilla. España

### **María del Carmen Casas Estévez**

EBAP del Centro de Salud "Ciudad Expo" de Mairena del Aljarafe. Sevilla. España

### **Josefa Cuesta Roldán**

Dra. Psicología Social. Profesional independiente. Sevilla. España

### **Jorge Vallejo Báez**

Enfermero Coordinador de Trasplantes Hospital Regional de Málaga y Virgen de la Victoria, Málaga, España

### **Rafael Luque Márquez**

Licenciado en Medicina. Especialista en Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva (UCEIMP). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

### **Adriana Rivera Sequeiros**

Grado en Enfermería. Referente de investigación para enfermería en el Hospital Universitario Virgen Macarena y Profesora Asociada del departamento de enfermería de la Universidad de Sevilla.

### **Ana Ibarra**

Enfermera Clínica Especialista Principal-EII (Gastroenterología). Barts Health NHS Trust, Londres. United Kingdom, UK.

### **Cristina López Sánchez**

Enfermera. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Equipo multidisciplinar de EII. Rotación externa en el Servicio de Enfermería de EII del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid. España.

### **Simona Radice**

Hospital San Raffaele Research Milan-Italy. Nursing Case Management Master's. Degree. Gastroenterology and Endoscopy Department - IBD Unit Role: Clinical Nurse and Case Manager. Italy.

### **Zahira Pérez**

Enfermera especializada en cuidados intensivos y enfermedad inflamatoria intestinal. Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona) Providing expertise support for IBD patients in Unitat d'Atenció Crohn i Colitis Ulcerosa (UACC). Barcelona, Cataluña, España.

### **Shellie Radford**

Senior Research Fellow- Gastroenterology. The University of Nottingham, UK. MSc Clinical Trials (distance learning)-London school of hygiene and tropical medicine – started October 2023. PhD Gastroenterology – University of Nottingham. UK.

### **Tania Hermoso**

Licenciada en Enfermería, Universidad de A Coruña, España. Maestría en Gestión Sanitaria, Universidad de Barcelona, España. University Hospital of Créteil, France. IBD Nurse Coordinator. University Hospital Georges Pompidou of Paris, France.

# Sumario

## Editorial

Mindfulness como herramienta terapéutica en el manejo del dolor crónico: una mirada clínica y humanista ..... **6-7**  
*Mindfulness as a therapeutic tool in chronic pain management: a clinical and humanistic perspective*

Pozo Rubio, M.T.

## Casos clínicos/Clinical cases

Diagnóstico y manejo del carcinoma mucinoso cutáneo primario: un estudio de caso con enfoque en marcadores inmunohistoquímicos y pronóstico clínico ..... **8-13**  
*Diagnosis and management of primary cutaneous mucinous carcinoma: a case study with focus on immunohistochemical markers and clinical prognosis*

Tacury-Ceballos, D.A. Cerón-López, J.A. Barrios-Cardona, R.C.

Disfunción tiroidea inducida por litio en paciente bipolar: evaluación clínica y seguimiento ..... **14-18**  
*Lithium-induced thyroid dysfunction in a bipolar patient: clinical evaluation and follow-up*

Mutiz-España, E.M.

## Imágenes clínica/Clinical images

Angiosarcoma cutáneo del pie: caso clínico ... **20-22**  
*Cutaneous angiosarcoma of the foot: a clinical case*

Mutiz-España, E.M. Cerón-López, J.A.

Linfoma de hodgkin clásico en mujer joven... **24-26**  
*Classic hodgkin lymphoma in a young woman*

Tacury-Ceballos, D.A.

## Revisiones/Reviews

Dinámicas de los macrófagos en la inflamación crónica y enfermedades autoinmunes: del eje il-17 a nuevas estrategias terapéuticas ..... **28-43**  
*Deciphering macrophage dynamics in chronic inflammation and autoimmunity: from il-17 signaling to novel therapeutic approaches*

Zamora-Bastidas, T.O. Cerón-López, J.A. Gómez-Cabrera, F.L.

Influencia de la pandemia del covid-19 en el estado de salud mental del personal de enfermería ..... **44-49**  
*Influence of the covid-19 pandemic on the mental health status of nurses*

Mesa-Prieto, J. Pérez-Fernández, C.M. Baena-Madrid, A.

HTLV-1: orígenes, descubrimiento y su impacto en la salud humana ..... **50-54**  
*HTLV-1: origins, discovery, and its impact on human health*

Gutiérrez-Payares, D. Rincón-Castillo, A. García-Espada, C.

Luz roja de bajo nivel como tratamiento de fisioterapia coadyuvante para el control de la miopía en niños. revisión sistemática... **56-65**  
*Low-level red light as an adjunctive physiotherapy treatment for the control of myopia in children. A systematic review*

Sánchez-Lozano, J. Martínez-Pizarro, S.

Enfermedad por *rickettsia* en zonas urbanas: ¿un patógeno subdiagnosticado? ..... **66-75**  
*Rickettsial disease in urban areas: an underdiagnosed pathogen?*

Marín-Ortega, C.G.

Fibrilación auricular y miocardiopatía auricular en 2025: una visión actualizada de su fisiopatología, diagnóstico y opciones terapéuticas..... **76-87**

*Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathy in 2025: an updated overview of their pathophysiology, diagnosis, and therapeutic options*

Cerón-López, J.A. Vázquez-López, J.A. Cuadrado-Guevara, R.A. Molina-Almeida, J.D. López-Garzón, N.A.

Influencia de los metabolitos microbianos en la función de las células T en el microambiente tumoral..... **88-93**

*Influence of microbial metabolites on T cell function in the tumor microenvironment*

García-Espada, C. Chocue-Tumbo, B. Medina-Ortega, M.A.

Miocarditis viral pediátrica: diagnóstico, factores de riesgo y enfoques terapéuticos..... **94-103**

*Pediatric viral myocarditis: diagnosis, risk factors, and therapeutic approaches*

Lozada-Naranjo, A.K. Cerón-López, J.A. Wilson-González, J. Carolina-Gómez, L.

Ejercicio, sedentarismo y su impacto en los niveles de BDNF: implicaciones para la memoria y trastornos neurodegenerativos... **104-115**

*Exercise, sedentarism, and their impact on BDNF levels: implications for memory and neurodegenerative disorders*

Flores-Pérez, Y. Erazo-Paredes, I.A. Cerón-López, J.A. Salguero, C. Saavedra-Torres, J.S.

Mecanismos de regeneración cardíaca: nuevas terapias ..... **116-121**

*Cardiac regeneration mechanisms: new therapies*

López-Garzón, N.A.

Divorcio como determinante social: implicaciones para la salud integral y estrategias de prevención..... **122-131**

*Divorce as a social determinant of health: implications for holistic well-being and preventive approaches*

Guayambuco-Medina, M.A. Saavedra-Torres, J.S. Ayala-Gordon, F.A. Dussan-Gutiérrez, O.A.

Normas generales para la publicación de artículos ..... **132-139**

**Imagen de portada: Adobe stock**

Los artículos así como su contenido, su estilo y las opiniones expresadas en ellos, son responsabilidad de los autores. Web de consulta: <http://www.revistacientificasanum.com>

**UGT**



**Servicios Públicos Andalucía**



La Federación de Servicios Públicos es la Federación más importante, por número de afiliados y en estructura, de UGT.

Está integrada por los Empleados Públicos (personal laboral, funcionarios y estatutarios) que prestan servicios en ministerios, organismos autónomos y de la Se-

guridad Social, Administración de Justicia, Comunidades Autónomas, Sanidad Pública y Privada, Educación, Correos, administraciones locales, trabajadores de entes o empresas de gestión indirecta al servicio público y demandantes de primer empleo con expectativas de trabajo en las Administraciones Públicas.

## Editorial

# Mindfulness como herramienta terapéutica en el manejo del dolor crónico: una mirada clínica y humanista

## *Mindfulness as a therapeutic tool in chronic pain management: a clinical and humanistic perspective*

Pozo Rubio, M.T  
SANUM 2025, 9(3) 6-7

El abordaje del dolor crónico continúa siendo uno de los desafíos más complejos en la práctica clínica, no solo por su naturaleza persistente y multifactorial, sino por el alto impacto que tiene sobre la calidad de vida, la funcionalidad, el estado emocional y el entorno del paciente. En este contexto, los enfoques tradicionales centrados exclusivamente en el tratamiento farmacológico han demostrado ser insuficientes, abriéndose paso a intervenciones complementarias que abordan la dimensión subjetiva y emocional del dolor. Una de estas estrategias emergentes, con creciente respaldo científico, es la práctica del **mindfulness** o atención plena.

El término mindfulness, traducido como "atención plena", hace referencia a un estado mental de conciencia plena en el momento presente, con una actitud de aceptación, apertura y no juicio. Esta técnica, que hunde sus raíces en tradiciones contemplativas orientales, fue sistematizada con rigor clínico por el Dr. **Jon Kabat-Zinn**, fundador del programa de Reducción del Estrés Basado en Mindfulness (MBSR) en el Centro Médico de la Universidad de Massachusetts en la década de los 70. Desde entonces, su aplicación en el ámbito sanitario ha experimentado una expansión notable, especialmente en pacientes con dolor crónico, ansiedad, depresión y enfermedades somáticas.

Diversos estudios clínicos controlados han demostrado que los programas estructurados de mindfulness producen mejoras significativas en la **percepción del dolor**, el bienestar emocional y la regulación del estrés. En lugar de eliminar el dolor, mindfulness enseña al paciente a cambiar su relación con él, reduciendo la reactividad emocional y favoreciendo una mayor tolerancia al malestar. Esta reconfiguración cognitiva y afectiva puede llevar a una disminución real de la intensidad percibida del dolor, al mejorar la conexión entre cuerpo y mente y romper los ciclos de catastrofismo, hipervigilancia y evitación que agravan el sufrimiento.

Uno de los hallazgos más interesantes proviene de estudios de neuroimagen, que han demostrado que la práctica sostenida de mindfulness **modifica la activación de ciertas áreas cerebrales** implicadas en la atención, la memoria emocional y el procesamiento del dolor, como la ínsula, el córtex cingulado anterior y la corteza prefrontal dorsolateral (Zeidan et al., 2012). Esto sugiere que mindfulness no solo actúa sobre aspectos psicológicos, sino que induce cambios funcionales y estructurales a nivel cerebral.

Desde el punto de vista clínico, la inclusión del mindfulness como complemento terapéutico en unidades de dolor, consultas de atención primaria y entornos hospitalarios representa una

oportunidad para avanzar hacia un modelo de atención más integral y humanizado. No se trata de reemplazar la medicina convencional, sino de integrar herramientas que empoderen al paciente, lo involucren activamente en su proceso de recuperación y le proporcionen recursos para transitar el dolor de forma más consciente, serena y resiliente.

## CONCLUSIONES

El mindfulness se consolida como una intervención eficaz y segura para pacientes con dolor crónico, al proporcionar alivio, aumentar la aceptación del malestar y disminuir el impacto emocional del sufrimiento. A través de su aplicación clínica, se promueve una visión más holística del cuidado, que contempla al paciente como sujeto activo, capaz de transformar su experiencia mediante la atención consciente. La ciencia y la práctica coinciden en que cultivar la presencia plena no solo alivia el dolor, sino que también abre espacio a una vida más significativa, incluso en medio de la adversidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kabat-Zinn, J. (1990). Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness. Delta Publishing.
2. Zeidan, F., Grant, J. A., Brown, C. A., McHaffie, J. G., & Coghill, R. C. (2012). Mindfulness meditation-related pain relief: evidence for unique brain mechanisms in the regulation of pain. *Neuroscience Letters*, 520(2), 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.082>
3. Garland, E. L., Manusov, E. G., Froeliger, B., Kelly, A., Williams, J. M. G., & Howard, M. O. (2014). Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement for Chronic Pain and Prescription Opioid Misuse: Results from an Early-Stage Randomized Controlled Trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 82(3), 448–459. <https://doi.org/10.1037/a0035798>

**María Teresa Pozo Rubio**

Enfermera

Hospital Universitario Virgen Macarena,

Unidad de Anestesiología y

Reanimación

Sevilla, España.

# OPOSICIONES

*Servicio Andaluz de Salud*

*¡Una plaza te espera!*

**Rodio**

oposiciones

**#EL  
MOMENTO  
ES AHORA**

**[www.edicionesrodio.com](http://www.edicionesrodio.com)**

# Diagnóstico y manejo del carcinoma mucinoso cutáneo primario: un estudio de caso con enfoque en marcadores inmunohistoquímicos y pronóstico clínico

DOI: 10.5281/zenodo.15828661

Tacury-Ceballos, D.A. Cerón-López, J.A. Barrios-Cardona, R.C.

*“Diagnóstico y manejo del carcinoma mucinoso cutáneo primario: un estudio de caso con enfoque en marcadores inmunohistoquímicos y pronóstico clínico”*

SANUM 2025, 9(3) 8-13

## Resumen

Este caso clínico se centra en el diagnóstico y manejo de un carcinoma mucinoso cutáneo primario (CMCP), una neoplasia de origen ecrino poco frecuente que afecta principalmente la cabeza y el cuello. El propósito de la revisión es destacar la relevancia de los marcadores inmunohistoquímicos—en particular p63, CK5/6 y SMMS—para diferenciar este tumor de carcinomas mucinosos metastásicos, con especial énfasis en la identificación de un componente in situ y la presencia de diferenciación neuroendocrina, indicadores de un mejor pronóstico. El contexto del caso es el de un paciente varón de 93 años que presentó una lesión temporal derecha de 2,5 cm, asintomática y sin evidencias de infiltración profunda ni adenopatías, hallazgos corroborados mediante imágenes y biopsia incisional. Los objetivos del estudio incluyeron evaluar la utilidad diagnóstica de las técnicas inmunohistoquímicas y establecer la correlación entre los hallazgos clínicos y patológicos para confirmar el diagnóstico de CMCP, permitiendo así una adecuada intervención quirúrgica con márgenes amplios.

El alcance se limitó a la revisión de estudios y a la documentación detallada de este caso, resaltando las implicaciones prácticas y terapéuticas que contribuyen a mejorar la calidad de vida del paciente y a orientar futuras investigaciones en el campo del diagnóstico y manejo de neoplasias cutáneas. Este caso clínico subraya la importancia de un enfoque multidisciplinario en la práctica oncológica.

### Palabras clave:

Carcinoma Mucinoso;  
Neoplasias Cutáneas,  
Glándulas Ecrinas;  
Inmunohistoquímica;  
Diagnóstico Diferencial.

### AUTORES

**Darwin Arley Tacury Ceballos M.D-** Universidad de Antioquia, Medellín Colombia.  
<https://orcid.org/0009-0003-9016-7444>

**Jonathan Alexander Cerón López M.D-** Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.  
<https://orcid.org/0009-0004-8244-4031>

**Roiner Camilo Barrios Cardona M.D-** Residente de Pediatría Clínica; Universidad metropolitana de Barranquilla, Colombia.

**Autor de correspondencia:**  
Darwin Arley Tacury Ceballos.  
[darwintacury@hotmail.com](mailto:darwintacury@hotmail.com)

### Tipo de artículo:

Caso Clínico

### Sección:

Dermatología y Oncología

**F. recepción:** 01-03-2025

**F. aceptación:** 16-06-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15828661

# Diagnosis and management of primary cutaneous mucinous carcinoma: a case study with focus on immunohistochemical markers and clinical prognosis

## Abstract

*This case report focuses on the diagnosis and management of primary cutaneous mucinous carcinoma (PCMC), a rare eccrine tumor that predominantly affects the head and neck. The purpose of this review is to emphasize the significance of immunohistochemical markers—particularly p63, CK5/6, and SMMS—in differentiating PCMC from metastatic mucinous carcinomas, with a particular focus on identifying an in situ component and neuroendocrine differentiation, both indicative of a favorable prognosis. The case involves a 93-year-old male patient presenting with a 2.5 cm asymptomatic lesion in the right temporal region, with no evidence of deep tissue infiltration or lymphadenopathy. These findings were corroborated through imaging studies and an incisional biopsy. The study's objectives included evaluating the diagnostic utility of immunohistochemical techniques and correlating clinical and pathological findings to confirm the diagnosis of PCMC, thereby enabling appropriate surgical intervention with wide margins.*

*The scope of this report is limited to the review of pertinent literature and the detailed documentation of this singular case, highlighting practical and therapeutic implications that may improve patient quality of life and inform future research in the diagnosis and management of cutaneous neoplasms. This case report underscores the importance of a multidisciplinary approach in oncological practice.*

### Key words:

Adenocarcinoma, Mucinous;  
Skin Neoplasms;  
Eccrine Glands;  
Immunohistochemistry;  
Diagnosis, Differential.

### Introducción

El carcinoma mucinoso cutáneo primario (CMCP) es una neoplasia adnexal rara derivada de las glándulas ecrinas, que se presenta típicamente en la cabeza y el cuello, especialmente en los párpados. Su aparición es más común en pacientes de mediana edad o mayores, con una ligera predilección por los hombres. El tumor se caracteriza por un crecimiento lento y se presenta como un nódulo indoloro, generalmente aislado, que crece durante años antes de ser detectado (1,2,3). Histológicamente, el CMCP se caracteriza por la presencia de nidos y cordones de células tumorales flotando en grandes charcos de mucina extracelular, separadas por delgados septos fibrovasculares (2,3,4). A pesar de su aspecto neoplásico, la malignidad de este carcinoma es baja, con una baja tasa de mitosis y necrosis (4,5,6).

La principal dificultad diagnóstica radica en diferenciar el CMCP de carcinomas mucinosos metastásicos, especialmente de origen mamario o colónico, debido a la similitud histológica. Por lo tanto, la identificación de características clave, como un componente in situ y marcadores inmunohistoquímicos, es esencial para confirmar el diagnóstico. Este carcinoma se maneja principalmente mediante excisión quirúrgica con márgenes amplios, aunque su pronóstico generalmente es favorable, con una baja tasa de metástasis, pero una alta recurrencia local (2,4,5,6).

### Presentación del caso clínico

Paciente un varón de 93 años de edad que fue atendido en la consulta de Dermatología por una masa asintomática de localización temporal derecha que estaba presente, aumentando de tamaño de forma inexorable desde hacía un año y alcanzaba un diámetro aproximado de 2,5 cm de diámetro. La lesión presentaba características propias (con bordes bien definidos y un color rojo-amarillo, con una consistencia dura) y el paciente se quejaba de dolor ni de ninguna otra sintomatología asociada a la presencia de dicha masa. En la exploración física de la lesión no se apreciaba una íntima adherencia con los planos profundos, lo que permitía cierto movimiento ante el tacto, y no se palpaban ganglios linfáticos cervicales o axilares. El paciente no refería antecedentes de traumatismo local o de otras lesiones cutáneas y tampoco tenía antecedentes familiares de cáncer.

Considerando la sospecha de una masa cutánea de origen neoplásico, se optó por realizar pruebas

de imagen, incluida la resonancia magnética, cuya exploración no demostró signos de infiltración profunda ni de ganglios linfáticos adyacentes. Lo que, a pesar de ello -aunque la masa presentaba un comportamiento localmente agresivo- llevó a hacer una biopsia incisional a fin de confirmar morfológicamente la lesión; la muestra tomada en dicho momento evidenció una proliferación de neoplasia cutánea dispuesta en un patrón mucinoso entre la proliferación de aquellas células neoplásicas floridas presencia de mucina en el citoplasma de las mismas, sugiriendo un carcinoma mucinoso.

Se llevaron a cabo pruebas de inmunohistoquímica, que resultaron positivas para los marcadores p63, CK5/6 y SMMS. Estos hallazgos resultan determinantes, dado que se observó una capa de células mioepiteliales en el perímetro de un componente in situ, lo que permite distinguir este tumor de un carcinoma mucinoso metastásico que no suele mostrar un componente in situ. En los casos de lesiones de origen mamario o colónico no se observó tal componente. También se observó diferenciación neuroendocrina en áreas focales de la lesión; esta se ha asociado con un pronóstico mejor en trabajos previos (1).

Pese a la calidad mucinosa de la lesión, no había otros criterios histológicos que sugirieran un origen metastásico, y el patrón de tinción para p63 y citoqueratinas de alto peso molecular que se dio fue crítico para el diagnóstico de un carcinoma mucinoso cutáneo primario. La ausencia de signos metastásicos y la diferenciación neuroendocrina conferían un buen pronóstico.

El diagnóstico puesto fue carcinoma mucinoso cutáneo primario (carcinoma mucinoso eccrino). Los hallazgos de inmunohistoquímica, como la presencia de marcadores mioepiteliales (p63, CK5/6, SMMS), fueron decisivos para establecer la separación entre este carcinoma y un carcinoma mucinoso metastásico. La diferenciación neuroendocrina que se vio en el tejido tumoral hace predecir mejor para el paciente, que fue sometido a escisión quirúrgica completa de la lesión y está siendo intensamente observado en su seguimiento postoperatorio. **Ver Tabla No.1.**

### Discusión

Los hallazgos clave de los estudios revisados nos muestran la importancia fundamental de utilizar marcadores inmunohistoquímicos como p63, CK5/6 y SMMS para distinguir el carcinoma mucinoso cutáneo primario (CMCP) de las metástasis mucinosas (2,4,5). Este descubrimiento no solo

facilita un diagnóstico más certero, sino que además nos ayuda a ofrecer un pronóstico más alentador, al identificar con precisión un componente in situ y la diferenciación neuroendocrina. Gracias a ello, los médicos pueden optar por tratamientos más efectivos, como la escisión quirúrgica con márgenes amplios y un seguimiento postoperatorio riguroso, lo cual se traduce en una mejor calidad de vida para los pacientes (1,2,3).

Aun así, es importante reconocer que estos estudios tienen limitaciones (1,2,3). Las muestras analizadas son en general reducidas y la falta de datos a largo plazo impide generalizar plenamente los resultados a toda la población afectada.

La rareza del CMCP complica la realización de investigaciones prospectivas y multicéntricas, lo que limita nuestro entendimiento profundo de su comportamiento biológico y la diversidad en sus patrones histológicos (1,4,5).

Estos hallazgos abren la puerta a nuevas preguntas e investigaciones, en las que sería valioso profundizar en la base molecular del CMCP, explorar terapias innovadoras y evaluar la eficacia de los tratamientos actuales a lo largo del tiempo. En definitiva, este conocimiento nos invita a adoptar un enfoque multidisciplinario en el diagnóstico y manejo del CMCP, con el objetivo de optimizar los resultados clínicos y reducir la tasa de recurrencias (2,4,5).

HALLAZGOS MACROSCÓPICOS	
Muestra de tejido de aproximadamente 1.5 cm de diámetro, de consistencia firme, color blanco-amari-llento, representativa de una masa subcutánea.	
<b>HALLAZGOS HISTOLÓGICOS</b>	Proliferación de células neoplásicas en patrón mucinoso. Células tumorales con citoplasma claro, mucina intraplasmática. Organizadas en nidos y cordones, con focos de mayor densidad celular. Crecimiento infiltrativo hacia el tejido circundante. Capa de células mioepiteliales en el perímetro de un componente in situ, característico de carcinoma mucinoso cutáneo primario.
<b>PRUEBAS INMUNOHISTOQUÍMICAS</b>	<b>p63:</b> Positivo en la capa mioepitelial periférica. <b>CK5/6:</b> Positivo en la capa periférica de las células tumorales. <b>SMMS:</b> Positivo en el componente mioepitelial. Estos hallazgos son consistentes con un carcinoma mucinoso cutáneo primario y no un carcinoma mucinoso metastásico.
<b>DIAGNÓSTICO</b>	Carcinoma mucinoso cutáneo primario (Carcinoma mucinoso eccrino).
<b>PRONÓSTICO</b>	La presencia de un componente mioepitelial y la diferenciación neuroendocrina focal se asocia con un pronóstico favorable. No hay características que sugieran un origen metastásico.
<b>RECOMENDACIONES</b>	Escisión quirúrgica completa de la lesión, seguida de seguimiento dermatológico regular para monitorear posibles recurrencias.

**Tabla No.1:** Hallazgos histológicos y diagnósticos en caso de carcinoma mucinoso cutáneo primario.

**Fuente:** Reporte de caso basado en biopsia incisional y análisis inmunohistoquímico.

(Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (1,2,3).a.

## Discussion

Immunohistochemical markers such as p63, CK5/6, and SMMS offer high diagnostic specificity for differentiating primary cutaneous mucinous carcinoma (PCMC) from mucinous metastases, aiding in the identification of in situ components and neuroendocrine differentiation (2,4,5). Their use enables more accurate classification and supports decisions regarding wide local excision and close postoperative monitoring, contributing to improved clinical management and prognosis (1,2,3).

Published studies often rely on small patient cohorts and lack long-term follow-up, limiting extrapolation of outcomes. The rarity of PCMC presents a challenge for comprehensive biological characterization and makes standardization of histopathological assessment difficult (1,4,5).

Understanding the molecular profile of PCMC remains limited, highlighting the relevance of exploring therapeutic innovations and long-term treatment efficacy. Integrating histopathology with clinical, molecular, and surgical approaches may provide better outcomes and reduce recurrence rates.

GROSS FINDINGS	
Tissue sample approximately 1.5 cm in diameter, firm consistency, white-yellowish in color, representative of a subcutaneous mass.	
<b>HISTOLOGICAL FINDINGS</b>	<p>Proliferation of neoplastic cells in a mucinous pattern. Tumor cells with clear cytoplasm and intracytoplasmic mucin</p> <p>Organized in nests and cords, with areas of increased cellularity. Infiltrative growth into surrounding tissue</p> <p>A layer of myoepithelial cells surrounds an in situ component, characteristic of primary cutaneous mucinous carcinoma</p>
<b>IMMUNOHISTOCHEMICAL TESTS</b>	<p><b>p63:</b> Positive in the peripheral myoepithelial layer.</p> <p><b>CK5/6:</b> Positive in the peripheral layer of tumor cells.</p> <p><b>SMMS:</b> Positive in the myoepithelial component. These findings are consistent with a primary cutaneous mucinous carcinoma and not a metastatic mucinous carcinoma.</p>
<b>DIAGNOSIS</b>	Primary cutaneous mucinous carcinoma (Eccrine mucinous carcinoma)
<b>PROGNOSIS</b>	The presence of a myoepithelial component and focal neuroendocrine differentiation is associated with a favorable prognosis. There are no features suggesting a metastatic origin.
<b>RECOMMENDATIONS</b>	Complete surgical excision of the lesion, followed by regular dermatological follow-up to monitor for potential recurrence.

## Conclusiones

El análisis de este caso clínico nos permitió confirmar la naturaleza del carcinoma mucinoso cutáneo primario (CMCP) y obtener valiosa información sobre su comportamiento biológico. En primer lugar, las pruebas de imagen evidenciaron la ausencia de infiltración profunda y de adenopatías, lo cual sugiere un crecimiento principalmente superficial y respalda la baja agresividad del tumor, tal como se ha descrito en estudios anteriores. La biopsia incisional reveló una neoplasia mucinosa organizada en nidos y cordones de células tumorales en un extenso fondo de mucina extracelular. Desde el punto de vista histológico, se observó una capa de células mioepiteliales que delimita un componente in situ, un hallazgo clave que permitió diferenciar este tumor de los carcinomas mucinosos metastásicos, especialmente de aquellos de origen mamario o colónico.

La tinción positiva para p63, CK5/6 y SMMS no solo reafirmó el diagnóstico, sino que también se asoció a un pronóstico más favorable, especialmente al evidenciar diferenciación neuroendocrina en áreas focales.

Comparando estos resultados con los enfoques de otros estudios, se destaca la tendencia a utilizar técnicas inmunohistoquímicas avanzadas para

lograr diagnósticos más precisos. Sin embargo, la escasez de casos y de estudios prospectivos constituye una limitación que dificulta comprender completamente la variabilidad del CMCP.

En definitiva, este caso refuerza la importancia de los marcadores inmunohistoquímicos en la práctica clínica y subraya la necesidad de investigaciones multicéntricas que permitan definir pautas terapéuticas más personalizadas.

## Conclusions

*The analysis of this clinical case confirmed the diagnosis of primary cutaneous mucinous carcinoma (PCMC) and provided valuable insights into its biological behavior. Firstly, imaging studies revealed the absence of deep tissue infiltration and lymphadenopathy, suggesting predominantly superficial growth and supporting the low aggressiveness of the tumor, as reported in previous studies. The incisional biopsy showed a mucinous neoplasm composed of nests and cords of tumor cells embedded within an abundant extracellular mucinous stroma. Histologically, a layer of myoepithelial cells delineating an in situ component was observed—an essential finding that enabled differentiation from metastatic mucinous carcinomas, particularly those of breast or colonic origin.*

*Positive staining for p63, CK5/6, and SMMS not only reinforced the diagnosis but was also associated with a more favorable prognosis, especially due to the presence of focal neuroendocrine differentiation.*

*When compared to other studies, these findings highlight the growing use of advanced immunohistochemical techniques to achieve more accurate diagnoses. However, the rarity of reported cases and the lack of prospective studies remain significant limitations in fully understanding the variability of PCMC.*

*In conclusion, this case underscores the clinical relevance of immunohistochemical markers and emphasizes the need for multicenter research to establish more personalized therapeutic guidelines.*

## Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

## Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

## Conflictos de interés

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

## Declaración sobre inteligencia artificial generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

## Declaración de contribuciones de autoría

**DATC:** Conceptualización del caso clínico, redacción del borrador original, documentación clínica, revisión de literatura oncológica e histopatológica, supervisión general del manuscrito.

**JACL:** Análisis clínico del caso, búsqueda bibliográfica, curación de datos, integración de hallazgos inmunohistológicos, redacción de secciones diagnósticas y de discusión.

**RCBC:** Análisis de pronóstico, revisión crítica de literatura dermatológica, apoyo en correlación clínico-patológica, edición preliminar del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kim JB, Choi JH, Kim JH, Park HJ, Lee JS, Joh OJ, Song KY. A case of primary cutaneous mucinous carcinoma with neuroendocrine differentiation. *Ann Dermatol.* 2010 Nov;22(4):472-7. doi: 10.5021/ad.2010.22.4.472. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21165225; PMCID: PMC2991732.
2. Novice T, Harms P. Carcinoma mucinoso cutáneo primario. Sitio web PathologyOutlines.com. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumornonmelanocyticmucinouscarcinoma.html>. Consultado el 17 de febrero de 2025.
3. Mardi K, Diwana VK. Primary cutaneous mucinous carcinoma: a rare entity. *Indian Dermatol Online J.* 2011 Jul;2(2):82-4. doi: 10.4103/2229-5178.85997. PMID: 23130231; PMCID: PMC3481811.
4. Qureshi HS, Salama ME, Chitale D, Bansal I, Ma CK, Raju U, Ormsby A, Lee MW. Primary cutaneous mucinous carcinoma: presence of myoepithelial cells as a clue to the cutaneous origin. *Am J Dermatopathol.* 2004 Oct;26(5):353-8. doi: 10.1097/0000372-200410000-00001. PMID: 15365364.
5. Kazakov DV, Suster S, LeBoit PE, Calonje E, Bisceglia M, Kutzner H, Rütten A, Mentzel T, Schaller J, Zelger B, Baltaci M, Leivo I, Rose C, Fukunaga M, Simpson RH, Yang Y, Carlson JA, Cavazza A, Hes O, Mukensnabl P, Vanecek T, Fidalgo A, Pizinger K, Michal M. Mucinous carcinoma of the skin, primary, and secondary: a clinicopathologic study of 63 cases with emphasis on the morphologic spectrum of primary cutaneous forms: homologies with mucinous lesions in the breast. *Am J Surg Pathol.* 2005 Jun;29(6):764-82. doi: 10.1097/01.pas.0000159104.02985.6b. PMID: 15897743.
6. Burris CK, Rajan KD, Iliff NT. Primary mucinous carcinoma of the periocular region: successful management with local resections over 30 years. *BMJ Case Rep.* 2013 Feb 15;2013:bcr2012007972. doi: 10.1136/bcr-2012-007972. PMID: 23417934; PMCID: PMC3603836.

# Disfunción tiroidea inducida por litio en paciente bipolar: evaluación clínica y seguimiento

DOI: 10.5281/zenodo.15828698

Mutiz-España, E.M.

*"Disfunción tiroidea inducida por Litio en paciente bipolar: evaluación clínica y seguimiento"*

SANUM 2025, 9(3) 14-18

## Resumen

**Antecedentes:** El litio es un estabilizador fundamental en el tratamiento del trastorno bipolar, pero su uso prolongado se asocia a complicaciones endocrinas, especialmente disfunción tiroidea. Su toxicidad puede afectar la captación de yodo y la síntesis hormonal, impactando negativamente la salud de los pacientes.

**Métodos:** Se presentó el caso de un hombre de 57 años, diagnosticado con trastorno bipolar y en tratamiento con litio durante 24 años, con antecedentes de tabaquismo crónico. La evaluación incluyó análisis clínicos tras un colapso súbito, intervención en emergencia y autopsia completa con estudio histopatológico de la glándula tiroidea, así como evaluación cardiovascular.

**Resultados:** El paciente fue hallado inconsciente y en coma sin signos de traumatismo, siendo declarado fallecido a pesar de las maniobras de reanimación.

La autopsia reveló enfermedad coronaria severa, con estenosis  $\geq 75\%$  en la arteria descendente anterior, y un agrandamiento tiroideo simétrico de 46 gramos. El examen histopatológico mostró folículos atróficos, escaso coloide, desprendimiento de células foliculares, macrófagos y células gigantes multinucleadas con inclusiones compatibles con cristales de oxalato.

**Conclusiones:** Este caso confirma la relación entre el uso prolongado de litio y la disfunción tiroidea, subrayando la importancia de un monitoreo periódico endocrino y cardiovascular para prevenir complicaciones fatales y mejorar su pronóstico.

### AUTORA

**Eliana Marley Mutiz España MD.** Universidad de Caldas, Departamento de Medicina Interna, Manizales, Colombia. <https://orcid.org/0009-0007-0351-3855>

### Correspondencia:

 elimutiz@hotmail.com

### Tipo de artículo:

Caso clínico

### Sección:

Medicina General. Salud Mental

**F. recepción:** 11-03-2025

**F. aceptación:** 16-06-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15828698

### Palabras clave:

Litio;  
Enfermedades Tiroideas;  
Trastorno Bipolar;  
Aterosclerosis;  
Autopsia.

# Lithium-induced thyroid dysfunction in a bipolar patient: clinical evaluation and follow-up

## Abstract

**Background:** Lithium is a cornerstone stabilizer in the treatment of bipolar disorder, yet its prolonged use is associated with endocrine complications, particularly thyroid dysfunction. Its toxicity may impair iodine uptake and hormone synthesis, negatively affecting patient health.

**Methods:** We report the case of a 57-year-old male diagnosed with bipolar disorder and treated with lithium for 24 years, with a history of chronic smoking. The patient underwent clinical evaluation following a sudden collapse, emergency intervention, and a complete autopsy that included a histopathological study of the thyroid gland and cardiovascular assessment.

**Results:** The patient was found unconscious and comatose, without signs of trauma, and was declared deceased despite resuscitative efforts. Autopsy findings revealed severe coronary atherosclerosis, with  $\geq 75\%$  stenosis in the left anterior descending artery, and a symmetrically enlarged thyroid weighing 46 grams. Histopathological examination demonstrated atrophic follicles with scant colloid, detached follicular cells, macrophages, and multinucleated giant cells containing inclusions compatible with oxalate crystals.

**Conclusions:** This case confirms the association between prolonged lithium use and thyroid dysfunction, emphasizing the importance of regular endocrine and cardiovascular monitoring to prevent fatal complications and improve patient prognosis.

### Key word:

Lithium;  
Thyroid Diseases;  
Bipolar Disorder;  
Atherosclerosis;  
Autopsy.

## Introducción

El litio, un metal alcalino, se ha consolidado como un pilar en el tratamiento de los trastornos afectivos bipolares y unipolares, gracias a su notable eficacia para estabilizar el estado de ánimo y prevenir recaídas en episodios maníacos, hipomaníacos y depresivos. Sin embargo, su uso se ve limitado por una ventana terapéutica estrecha y por la diversidad de efectos adversos que pueden afectar diversos sistemas, como el cardiovascular, el renal y, de manera destacada, el endocrino. En concreto, el litio incide en múltiples procesos fisiológicos de la glándula tiroidea, interfiriendo en la captación de yodo, la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, y la regulación autoinmune. Estas alteraciones pueden dar lugar a manifestaciones clínicas que abarcan desde bocio y hipotiroidismo (tanto subclínico como clínico) hasta hipertiroidismo y tiroiditis autoinmune (1,2,3). En este contexto, nuestro estudio analiza un caso de disfunción tiroidea asociada al uso de litio, proporcionando datos relevantes que ayudan a comprender de manera integral los mecanismos fisiopatológicos involucrados y su relación con las propiedades farmacológicas del litio (1,4,5).

## Presentación del caso

Paciente hombre de 57 años con antecedentes de trastorno bipolar, tratado con litio durante 24 años, y con tabaquismo crónico. El paciente fue hallado inconsciente en su domicilio tras un colapso súbito, lo que motivó una evaluación de emergencia. Clínicamente, la presentación inicial evidenció un estado de coma sin signos externos de trauma, en un contexto en el que se consideraba posible una etiología cardiovascular, dada la historia clínica del paciente. A pesar de las maniobras de reanimación, el paciente fue declarado fallecido en la escena.

La autopsia reveló enfermedad coronaria aterosclerótica severa, con una estenosis mayor o igual 75% según reporte de patología en la arteria descendente anterior, sin evidencias de infarto agudo, lo que sugiere una crónica y avanzada patología vascular. Adicionalmente, se detectó un agrandamiento simétrico de la tiroides (46 gramos), sin nódulos ni características sugestivas de malignidad. El análisis histopatológico de la glándula tiroidea mostró folículos atróficos con escaso coloide, células foliculares descamadas, macrófagos y células gigantes multinucleadas con inclusiones birrefringentes, compatibles con cristales de oxalato de calcio, descartando una etiología autoinmune. **Ver Tabla No.1.**

	DATOS CLÍNICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS	IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS
ANTECEDENTES DEL PACIENTE	Hombre de 57 años con trastorno bipolar, en tratamiento con litio durante 24 años y con tabaquismo crónico.	No se reportan hallazgos histopatológicos en esta sección.	El uso prolongado de litio aumenta el riesgo de complicaciones endocrinas y cardiovasculares.
EVALUACIÓN TIROIDEA	Presenta agrandamiento tiroideo (46 gramos) sin nódulos ni características malignas.	Folículos atróficos, escaso coloide, células foliculares descamadas, macrófagos y células gigantes multinucleadas con cristales de oxalato.	Evidencia de disfunción tiroidea inducida por litio (SDTIL), destacando el daño directo en las células foliculares.
EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR	Colapso súbito con estado de coma sin trauma externo, llevado a evaluación de emergencia.	No se evaluaron cambios histológicos en el corazón, pero se detecta aterosclerosis coronaria severa en la autopsia.	La presencia de estenosis $\geq 75\%$ en la arteria descendente anterior sugiere una enfermedad vascular crónica avanzada, contribuyendo al desenlace fatal.

**Tabla No.1: SDTIL:** Síndrome de Disfunción Tirocardíaca Inducida por Litio. Los hallazgos y datos presentados en la tabla se basan en el análisis clínico e histopatológico del caso, y están respaldados por la bibliografía citada (ver referencias 1, 2, 4, 5, 7). Autoría propia de los autores.

## Diagnostico

Estos hallazgos, en el contexto del uso crónico de litio, sustentan el diagnóstico de "Síndrome de Disfunción Tirocardíaca Inducida por Litio" (SDTIL). Se trata de una entidad en la cual la toxicidad del litio afecta las células foliculares, provocando disfunción hormonal y daño tiroideo crónico, lo que a su vez exacerba las patologías cardiovasculares preexistentes. La sospecha clínica de este síndrome debe considerarse en pacientes con colapso súbito y antecedentes de litio, especialmente cuando se evidencian alteraciones tiroideas atípicas. Este caso resalta la importancia de realizar un seguimiento regular de la función tiroidea y cardiovascular en aquellos pacientes en tratamiento crónico con litio, para prevenir complicaciones y mejorar el pronóstico global (1,6,7).

## Discusión

El caso que presentamos ilustra de forma clara los efectos adversos del litio sobre la glándula tiroidea. En este paciente se observaron hallazgos histopatológicos consistentes con una disfunción tiroidea inducida por litio; es decir, los folículos tiroideos se encontraban atróficos, con un coloide notablemente reducido, acompañados de células foliculares descamadas, macrófagos y células gigantes multinucleadas, algunas de las cuales contenían cristales birrefringentes de oxalato de calcio (1,6,7).

Estos cambios evidencian el daño directo que el litio puede ocasionar en las células foliculares, alterando tanto su estructura como su función, y potencialmente desencadenando un hipertiroidismo por la liberación descontrolada de tiroglobulina y tiroxina. Aunque la posibilidad de una tiroiditis autoinmune inducida por litio también se debe considerar, en este caso no se identificaron los patrones clásicos de infiltración linfocítica ni la presencia de células de Hürthle (1,2,3,7). En consecuencia, estos hallazgos subrayan la necesidad de un seguimiento riguroso de la función tiroidea en pacientes en tratamiento crónico con litio, especialmente en mujeres mayores de 57 años o en aquellos con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea o positividad de autoanticuerpos. Finalmente, este análisis resalta la importancia de adoptar estrategias terapéuticas oportunas, como la administración de levotiroxina, para minimizar las complicaciones endocrinas derivadas del uso prolongado de litio (1,2).

## Discussion

*This case clearly illustrates the adverse effects of lithium on thyroid function. Histopathological findings, including atrophic follicles with reduced colloid, desquamated follicular cells, and the presence of inflammatory cells with oxalate crystal inclusions, underscore the direct toxic impact of lithium on thyroid tissue. Although lithium-induced autoimmune thyroiditis is a consideration, the absence of classic lymphocytic infiltration and Hürthle cell formation in this case supports a direct toxic mechanism. These observations highlight the necessity for rigorous and regular monitoring of thyroid function in patients undergoing chronic lithium therapy, especially those with additional risk factors, to facilitate timely intervention and improve overall prognosis.*

## Conclusión

Este caso confirma de manera clínica e histopatológica la relación entre el uso prolongado de litio y la disfunción tiroidea, específicamente mediante un daño directo a las células foliculares sin mediación autoinmune. Se observaron alteraciones estructurales severas en la glándula tiroidea, incluyendo folículos atróficos, escaso coloide y cristales de oxalato, lo cual refuerza el diagnóstico de un síndrome de disfunción tirocardíaca inducida por litio (SDTIL). Estos hallazgos responden a la pregunta inicial sobre cómo el litio afecta la fisiología tiroidea más allá de sus efectos clínicos, y cómo este daño puede agravar enfermedades cardiovasculares preexistentes, como ocurrió en este paciente. Se enfatiza la importancia del seguimiento endocrino y cardiovascular en pacientes con tratamiento crónico con litio, incluso en ausencia de síntomas. Futuros estudios deberían explorar biomarcadores tempranos de disfunción tiroidea y guías clínicas específicas para la prevención del SDTIL, con un enfoque multidisciplinario que integre psiquiatría, endocrinología y cardiología para mejorar la seguridad terapéutica del litio.

## Conclusion

*This case clinically and histopathologically confirms the relationship between prolonged lithium use and thyroid dysfunction, specifically through direct damage to follicular cells without autoimmune mediation. Severe structural alterations were observed in the*

*thyroid gland, including atrophic follicles, scant colloid, and oxalate crystals, which reinforces the diagnosis of lithium-induced thyrocardiac dysfunction syndrome (LITDS). These findings address the initial question of how lithium affects thyroid physiology beyond its clinical effects, and how such damage can exacerbate pre-existing cardiovascular diseases, as occurred in this patient. The importance of endocrine and cardiovascular follow-up in patients undergoing chronic lithium treatment is emphasized, even in the absence of symptoms. Future studies should explore early biomarkers of thyroid dysfunction and specific clinical guidelines for the prevention of LITDS, with a multidisciplinary approach integrating psychiatry, endocrinology, and cardiology to improve the therapeutic safety of lithium.*

### Financiación

La autora declara que no recibió apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

### Conflicto de intereses

La autora manifiesta que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

### Declaraciones sobre IA generativa

La autora afirma que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la elaboración de este manuscrito.

### Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes a la revista SANUM científico-sanitaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res.* 2013 Feb 7;6(1):3. doi: 10.1186/1756-6614-6-3. PMID: 23391071; PMCID: PMC3568739.
2. Chan JKN, Solmi M, Correll CU, Man Wong CS, Lo HKY, Lai FTT, Chang WC. Lithium for Bipolar Disorder and Risk of Thyroid Dysfunction and Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open.* 2025 Feb 3;8(2):e2458608. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.58608. PMID: 39932712; PMCID: PMC11815528.
3. Chekuri L, Lange JR, Thapa PB. Lithium-induced transient euthyroid hyperthyroxinemia: a case report. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2014;16(2):PCC.13I01604. doi: 10.4088/PCC.13I01604. PMID: 25133055; PMCID: PMC4116284.
4. Joseph B, Nunez NA, Pazdernik V, Kumar R, Pahwa M, Ercis M, Ozerdem A, Cuellar-Barboza AB, Romo-Nava F, McElroy SL, Coombes BJ, Biernacka JM, Stan MN, Frye MA, Singh B. Long-Term Lithium Therapy and Thyroid Disorders in Bipolar Disorder: A Historical Cohort Study. *Brain Sci.* 2023 Jan 12;13(1):133. doi: 10.3390/brainsci13010133. PMID: 36672114; PMCID: PMC9856846.
5. Joffe RT. How should lithium-induced thyroid dysfunction be managed in patients with bipolar disorder? *J Psychiatry Neurosci.* 2002 Sep;27(5):392. PMCID: PMC161685.
6. Ramasubbu R. Thyroid hormone treatment for lithium-induced thyroid dysfunction in mood disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2003 Mar;28(2):134. PMID: 12670130; PMCID: PMC161734.
7. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry.* 1999 Apr;60(4):249-55. PMID: 10221287.

# ¿Quieres trabajar con nosotros?

**eRodio**

*Formación para el empleo*

**POR EXPANSIÓN DE NUESTRAS LÍNEAS  
EDITORIALES SELECCIONAMOS AUTORES.**

***Cientos de convocatorias se publican cada año para cubrir  
plazas en las distintas Administraciones Públicas.***

*Si tienes titulación académica específica, experiencia profesional  
acreditada o dispones incluso de material formativo propio  
relacionado con las áreas sanitaria, educación, jurídica, etc.,  
escribenos a [info@edicionesrodio.com](mailto:info@edicionesrodio.com) con el asunto "EDICIÓN"  
y estudiaremos tu currículum o proyecto editorial.*

**[www.edicionesrodio.com](http://www.edicionesrodio.com)**



# Angiosarcoma cutáneo del pie: caso clínico

DOI: 10.5281/zenodo.15808744

Mutiz-España, E.M. Cerón-López, J.A.  
"Angiosarcoma cutáneo del pie: caso clínico"

SANUM 2025, 9(3) 20-22

## AUTORES

**Eliana Marley Mutiz España MD.** Universidad de Caldas, Departamento de Medicina Interna, Manizales, Colombia.  
<https://orcid.org/0009-0007-0351-3855>

**Jonathan Alexander Cerón López M.D.** Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.  
<https://orcid.org/0009-0004-8244-4031>

**Autora de Correspondencia:**  
Eliana Marley Mutiz España  
 [elimutiz@hotmail.com](mailto:elimutiz@hotmail.com)

**Tipo de artículo:**  
Imagen clínica

**Sección:**  
Medicina general

**F. recepción:** 07-04-2025  
**F. aceptación:** 09-06-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15808744

## Imagen clínica

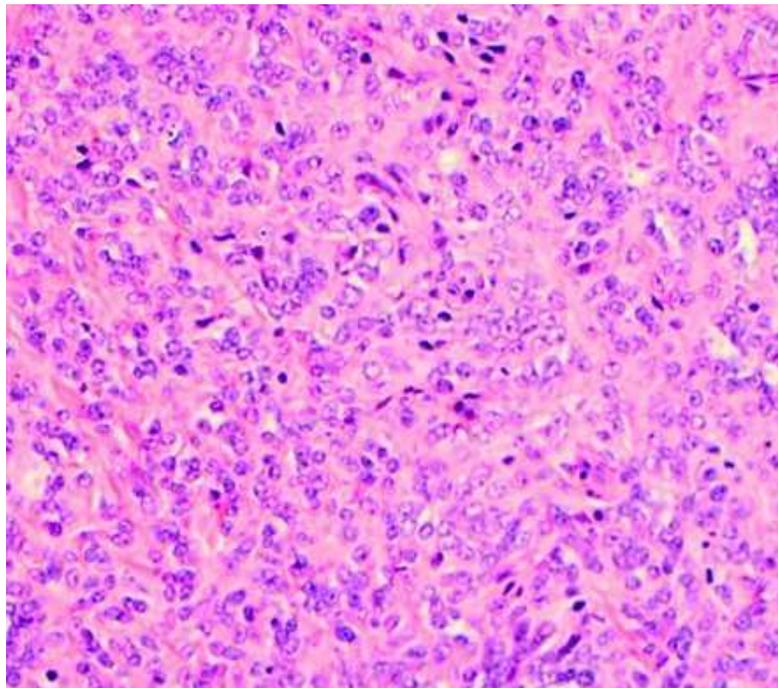
Paciente hombre de 68 años que acude a consulta por una lesión cutánea en el dorso del pie, de tonalidad violácea y con bordes mal definidos, que ha mostrado un rápido aumento de tamaño en los últimos meses. Clínicamente, la lesión se caracteriza por su apariencia amoratada y la tendencia a sangrar tras mínimos traumatismos. La paciente refiere dolor local y una sensación de ardor en el área afectada. Ante la sospecha de una neoplasia vascular, se realizó una evaluación radiológica mediante resonancia magnética, la cual evidenció una masa bien definida pero infiltrante, sin compromiso significativo de estructuras profundas. Con estos hallazgos, se decidió realizar una biopsia incisional de la lesión. El examen histopatológico reveló un patrón de crecimiento infiltrante, con canales vasculares irregulares y formación en lámina, junto a una multicapa de células endoteliales, marcadas por notable atipia nuclear y numerosas figuras mitóticas observadas a 200x. Complementariamente, la inmunohistoquímica mostró positividad para CD31, CD34, ERG, VEGF y factor VIII, confirmando el origen endotelial del tumor. Estos hallazgos, consistentes con un angiosarcoma cutáneo, permitieron establecer un diagnóstico definitivo, orientando la estrategia terapéutica hacia intervenciones quirúrgicas combinadas con terapias adyuvantes, dada la agresividad y potencial diseminación del tumor. VER FIGURA 1.

## Análisis del caso

Para diagnosticar a un paciente con angiosarcoma cutáneo, es fundamental integrar hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos. En primer lugar, la presentación clínica puede incluir lesiones cutáneas de tonalidad azulada o violácea, a menudo localizadas en áreas expuestas al sol, aunque también pueden aparecer en extremidades, como es el caso del pie. Estas lesiones suelen crecer de forma rápida y pueden presentar sangrado o ulceración tras traumatismos menores. En segundo lugar, la evaluación por imagen, utilizando técnicas como la resonancia magnética, la tomografía computarizada o la PET, ayuda a determinar la extensión del tumor y la posible afectación de tejidos adyacentes (1,2,3).

## ***Cutaneous angiosarcoma of the foot: a clinical case***

Sin embargo, la confirmación diagnóstica definitiva se basa en el examen histopatológico. La biopsia del área sospechosa debe revelar la presencia de un patrón de crecimiento infiltrante, con canales vasculares irregulares, multicapa de células endoteliales, atipia nuclear y alta tasa mitótica, elementos que se observan claramente en esta muestra. Complementariamente, la inmunohistoquímica es esencial; debido a que la positividad para marcadores vasculares como CD31, CD34, ERG, VEGF y factor VIII confirma el origen endotelial del tumor. En conjunto, estos elementos permiten diferenciar el angiosarcoma de otras neoplasias cutáneas, estableciendo un diagnóstico preciso y guiando la elección del tratamiento adecuado (1,2).



**Figura 1.** La imagen histológica obtenida mediante tinción con hematoxilina y eosina de un angiosarcoma cutáneo en el pie muestra características clave para su diagnóstico. En la imagen macroscópica se observa una zona sólida dentro del tumor, donde a 200x se evidencian múltiples figuras mitóticas, indicativas de una alta actividad proliferativa. Esta área densa resalta la agresividad de la neoplasia, caracterizada por un crecimiento infiltrante y una marcada atipia celular. Asimismo, se aprecian canales vasculares anastomosados de forma irregular, con un crecimiento en lámina, lo que sugiere la diferenciación endotelial típica de este tumor; (Angiosarcoma).

### Publicación

Esta imagen no ha sido presentado en forma de comunicación oral o escrita en ningún congreso o jornada científica.

### Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

### Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

### Declaraciones sobre Inteligencia Artificial Generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente

por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

### Declaración de contribuciones de autoría

**EMME:** Documentación clínica del caso, análisis histopatológico, redacción del informe clínico, contextualización oncológica, revisión crítica de literatura sobre angiosarcoma cutáneo, supervisión general del manuscrito.

**JAICL:** Búsqueda bibliográfica, análisis de imágenes clínicas, curación de datos, integración diagnóstica, redacción de secciones descriptivas y edición final del manuscrito.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tenjarla S, Sheils LA, Kwiatkowski TM, Chawla S. Cutaneous angiosarcoma of the foot: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med.* 2014;2014:657876. doi: 10.1155/2014/657876. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25574410; PMCID: PMC4276302.
2. Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, Ivan D, Aung PP. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol.* 2017 Nov;70(11):917-925. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204601. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28916596.
3. Liu SS, Bellamkonda V, Phung TL. Angiosarcoma. *PathologyOutlines.com website.* <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissueangiosarcoma.html>. Accessed April 6th, 2025.

# EDICIONES RODIO,

## LA EDITORIAL MEJOR VALORADA POR LOS OPOSITORES



**Rodio**  
ediciones



 **lantia**

# Linfoma de Hodgkin clásico en mujer joven

DOI: 10.5281/zenodo.15808832

Tacury-Ceballos, D.A.  
"Linfoma de Hodgkin clásico en mujer joven"

SANUM 2025, 9(3) 24-26

## Imagen clínica

Paciente femenina de 28 años que consulta por linfadenopatía periférica, localizada en regiones cervical, axilar y mediastínica. La paciente manifiesta síntomas sistémicos de tipo B, entre los que se incluyen fiebre, sudores nocturnos, pérdida ponderal y prurito, hallazgos típicos en el contexto del linfoma de Hodgkin clásico, observado en aproximadamente el 30 a 40% de los casos. La evaluación radiológica evidencia una enfermedad mediastínica voluminosa, característica del subtipo de esclerosis nodular, entidad que predomina en mujeres jóvenes de entornos urbanos y naciones desarrolladas.

El diagnóstico definitivo se estableció mediante biopsia incisional de ganglio linfático; la aspiración con aguja fina o la biopsia con aguja gruesa resultan insuficientes para apreciar la arquitectura tisular y detectar las escasas, pero patognomónicas, células de Hodgkin y Reed-Sternberg. En el examen histopatológico, realizado con tinción hematoxilina-eosina, se identificaron células con núcleos multilobulados o monolobulados, con nucléolos prominentes y abundante citoplasma, hallazgos esenciales para la confirmación diagnóstica.

Adicionalmente, los estudios de laboratorio revelaron una elevación de la proteína C reactiva y eosinofilia, contribuyendo al cuadro inflamatorio. La correlación de estos hallazgos clínicos, radiológicos, histológicos y de laboratorio sustenta el diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico, orientando hacia la necesidad de un abordaje terapéutico integral. El manejo de la paciente requiere un enfoque multidisciplinario, coordinando oncología, hematología y cuidados de soporte, para optimizar los resultados terapéuticos, con resultados clínicos favorables. **VER FIGURA 1.**

## Análisis del caso

El linfoma de Hodgkin clásico (LCH: Classic Hodgkin Lymphoma) es un linfoma derivado de células B que se caracteriza por un inmunofenotipo peculiar y la presencia de escasas células malignas en un microambiente inflamatorio no neoplásico. Se distinguen cuatro subgrupos—esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depletado en linfocitos—cada uno con características clínicas, morfológicas y epidemiológicas particulares (1,2,3). La afectación se presenta principalmente en ganglios linfáticos, siendo las regiones cervicales, axilares, mediastínicas y paraaórticas las más comúnmente

### AUTOR

**Darwin Arley Tacury Ceballos M.D.**  
Universidad de Antioquia,  
Medellín Colombia

### Correspondencia:

✉ darwintacury@hotmail.com

### Tipo de artículo:

Imagen clínica

### Sección:

Medicina general.  
Oncología

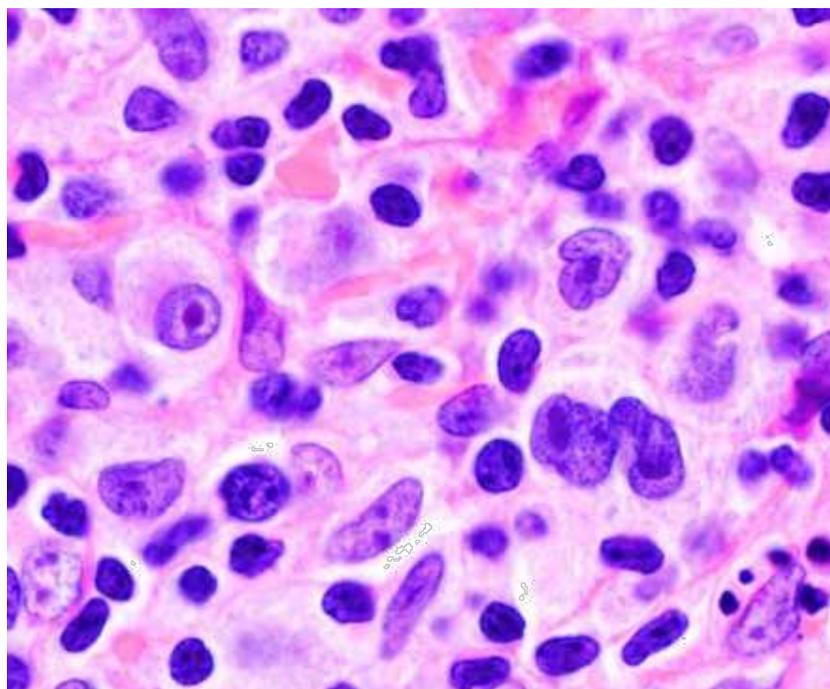
**F. recepción:** 10-04-2025

**F. aceptación:** 12-06-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15808832

## ***Classic hodgkin lymphoma in a young woman***

implicadas. La distribución etaria es bimodal, con picos entre los 15 y 35 años y entre los 50 y 70 años. La forma de esclerosis nodular predomina en mujeres jóvenes de entornos urbanos y naciones desarrolladas, mientras que la celularidad mixta es más frecuente en hombres, niños y adultos mayores, asociándose a una mayor positividad para el virus de Epstein-Barr (EBV). La fisiopatología implica alteraciones en vías de señalización, tales como JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription), NF $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), PI3K/AKT (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B) y MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase), además de mecanismos de evasión inmunitaria, destacándose la sobreexpresión de PD-L1/PD-L2 (programmed death-ligand 1/2) y la reducción de MHC (major histocompatibility complex). El diagnóstico se establece mediante biopsia excisional y correlación clínico-patológica, orientando hacia un manejo terapéutico integral y un pronóstico favorable (2,3,4).



**FIGURA 1.** La muestra analizada corresponde a un ganglio linfático. Es en estos órganos linfáticos donde habitualmente se detecta el linfoma de Hodgkin, caracterizado por la presencia de las células de Hodgkin y Reed-Sternberg, hallazgos esenciales para el diagnóstico de esta entidad. En el examen histopatológico realizado mediante la tinción hematoxilina-eosina, se evidencian células características del linfoma de Hodgkin, identificadas como células de Hodgkin y Reed-Sternberg. Estas células se distinguen por presentar núcleos que pueden adoptar configuraciones multilobuladas o monolobuladas, en los que se observan nucléolos prominentes y un citoplasma abundantemente desarrollado, hallazgos que resultan fundamentales para establecer el diagnóstico definitivo de esta entidad. (Linfoma de Hodgkin clásico (LCH)).

### Publicación

Este artículo no ha sido presentado en forma de comunicación oral o escrita en ningún congreso o jornada científica.

### Financiación

El autor declara que no ha recibido apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

### Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria..

### Conflicto de intereses

El autor manifiesta que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

### Declaraciones sobre Inteligencia Artificial Generativa

El autor declara que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el

desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por el autor humano. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2021 Oct 3;398(10310):1518-1527. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32207-8. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493434.
2. Wright MF, Mason E. Classic Hodgkin lymphoma. *PathologyOutlines.com website*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphoma-nonBclassic.html>. Accessed April 7th, 2025.
3. Younes A. Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:507-19. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.507. PMID: 20008236.
4. Rossi C, Manson G, Marouf A, Cabannes-Hamy A, Nicolas-Virelizier E, Maerevoet M, Alcántara M, Molina L, Ceraulo A, Poirée M, Galtier J, Diop N, Delette C, Segot A, Dubois S, Waultier A, Bernard S, Noël R, Guidez S, Kohn M, Bailly S, Moatti H, Touati M, Renaud L, Kanoun S, Cottreau AS, Kirova Y, Peignaux K, Dourthe ME, Simonin M, Leblanc T, Quéro L, Krzisch D, Duléry R, Grenier A, Gastinne T, Casasnovas O, Gallamini A, André M, Morschhauser F, Deau B, Fornecker LM, Ghesquières H. Classic Hodgkin Lymphoma: The LYSA pragmatic guidelines. *Eur J Cancer*. 2024 Dec;213:115073. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115073. Epub 2024 Oct 22. PMID: 39509848.

# *¡Emprende!*

***Ahora*** es el momento de emprender  
una ***carrera profesional***  
en la ***Administración Pública***

**Miles de plazas**  
se **convocan** cada  
año para **cubrir**  
**distintos puestos**  
de **empleo** en el  
**Estado, Cabildos,**  
**Diputaciones,**  
**Ayuntamientos,**  
**Comunidades**  
**Autónomas...**

*¡Trabajar en la Administración pública es ahora más fácil!*

**[www.edicionesrodio.com](http://www.edicionesrodio.com)**



# Dinámicas de los macrófagos en la inflamación crónica y enfermedades autoinmunes: del eje il-17 a nuevas estrategias terapéuticas

DOI: 10.5281/zenodo.15798524

Zamora-Bastidas, T.O. Cerón-López, J.A. Gómez-Cabrera, F.L.

*"Dinámicas de los macrófagos en la inflamación crónica y enfermedades autoinmunes: del eje IL-17 a nuevas estrategias terapéuticas"*

SANUM 202, 9(3) 28-43

## AUTORES

**Tomas Omar Zamora Bastidas, M.D-** Esp. Neurólogo, Departamento de Medicina Interna, Profesor Titular de la Universidad del Cauca, Facultad Ciencias de la Salud. Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-6909-6918>

**Jonathan Alexander Cerón López M.D-** Egresado, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0004-8244-4031>

**Fleider Leovani Gómez Cabrera M.D-** Egresado, Universidad de Nariño Pasto, Nariño, Colombia. <https://orcid.org/0009-0000-1639-2780>

**Autor de correspondencia:**  
Tomas Omar Zamora Bastidas  
[tzamora@unicauca.edu.co](mailto:tzamora@unicauca.edu.co)

**Tipo de artículo:**  
Artículo de revisión

**Sección:**  
Medicina general

**F. recepción:** 07-04-2025

**F. aceptación:** 09-06-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15798524

## Resumen

La inflamación es un proceso biológico fundamental para la defensa del organismo frente a infecciones, lesiones y estímulos dañinos, y su regulación es esencial para restablecer la homeostasis; cuando se desregula, puede originar inflamación crónica, contribuyendo al desarrollo de trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Esta revisión se propone dilucidar el papel crítico de los macrófagos en la modulación de la respuesta inflamatoria, enfatizando la señalización de IL-17 y explorando nuevas estrategias terapéuticas, como la modulación del receptor GPR37 y la tecnología de macrófagos gelificados. Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus y Nature, utilizando términos específicos ("inflamación", "macrófagos", "IL-17", "sepsis", "terapéutica") y siguiendo las directrices PRISMA para seleccionar estudios experimentales, revisiones y protocolos de cultivo publicados en las últimas décadas. Los hallazgos indican que la vía IL-17 influye en la activación de células T y en la migración de macrófagos, modulando su polarización en fenotipos M1/M2 y contribuyendo a la patogénesis de diversas enfermedades; además, se identificaron innovaciones terapéuticas prometedoras en el tratamiento de la sepsis y condiciones crónicas. Esta revisión aporta una base teórica sólida para el diseño de terapias personalizadas, resaltando la necesidad de ensayos clínicos robustos y protocolos estandarizados.

## Palabras clave:

Inflamación;  
Macrófagos;  
Interleucina-17;  
Sepsis;  
Terapéutica.

# Deciphering macrophage dynamics in chronic inflammation and autoimmunity: from il-17 signaling to novel therapeutic approaches

## Abstract

*Inflammation is a fundamental biological process essential for the defense of the organism against infections, injuries, and harmful stimuli, and its regulation is crucial for restoring homeostasis. When dysregulated, it can lead to chronic inflammation, thereby contributing to the development of autoimmune disorders, cardiovascular diseases, and cancer. This review aims to elucidate the critical role of macrophages in modulating the inflammatory response, with a particular emphasis on IL-17 signaling, and to explore novel therapeutic strategies such as the modulation of the GPR37 receptor and gelated macrophage technology. A systematic literature search was conducted in the PubMed, Scopus, and Nature databases using specific terms ("inflammation", "macrophages", "IL-17", "sepsis", "therapeutics") and following PRISMA guidelines to select experimental studies, reviews, and culture protocols published over recent decades. The findings indicate that the IL-17 pathway significantly influences T cell activation and macrophage migration, modulating their polarization into M1/M2 phenotypes and contributing to the pathogenesis of various diseases, while also revealing promising therapeutic innovations for the treatment of sepsis and chronic conditions. This review provides a robust theoretical foundation for the design of personalized therapies, highlighting the need for rigorous clinical trials and standardized protocols.*

### Key words:

Inflammation;  
Macrophages;  
Interleukin-17;  
Sepsis;  
Therapeutics.

### Introducción

La inflamación crónica y las enfermedades autoinmunes representan desafíos significativos en la práctica clínica actual, y en este contexto, los macrófagos emergen como piezas fundamentales en la regulación del sistema inmunológico. En la presente revisión, se exploran las dinámicas de estos versátiles fagocitos, desde la influencia del eje IL-17 hasta el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, con el fin de dilucidar mecanismos y proponer alternativas de intervención. Este enfoque resulta especialmente relevante, ya que los macrófagos no solo participan en la eliminación de patógenos, sino que también modulan la respuesta inflamatoria, influyendo en la progresión de diversas enfermedades crónicas y auto-inmunes (1,2,3,4,5,6).

En cuanto al contexto, diversos estudios han demostrado que la polarización de los macrófagos en fenotipos M1 y M2 es crucial para determinar el curso de la inflamación. Además, la señalización mediada por IL-17 ha cobrado relevancia en la activación y migración de estas células, configurándose como un eje central en la patogénesis de condiciones como la sepsis, el lupus y la artritis reumatoide. Así, comprender estos procesos se vuelve vital para avanzar en terapias más específicas y personalizadas (1,2,3,4,5,6).

Los objetivos de esta revisión se centran en responder preguntas clave: ¿Cómo influye IL-17 en la activación y función de los macrófagos? ¿Qué nuevas estrategias terapéuticas emergen a partir del estudio de estos mecanismos? ¿Cuáles son los desafíos y limitaciones actuales en la aplicación clínica de estos hallazgos? Por ello, se analizaron estudios experimentales, revisiones y protocolos de cultivo publicados en las últimas décadas.

El alcance de esta revisión se delimita a investigaciones con rigor metodológico, abarcando tanto modelos animales como ensayos en humanos, lo que permite integrar perspectivas diversas y actualizadas para orientar futuras intervenciones terapéuticas en el ámbito de la inflamación crónica y las enfermedades autoinmunes. Adicionalmente, se impulsa la investigación para mejorar significativamente el bienestar del paciente.

### Metodología

Para elaborar esta revisión, realizamos una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus y Nature. Utilizamos palabras clave como "inflamación", "macrófagos", "IL-17", "sepsis" y "terapéutica", combinándolas cuidadosamente para

capturar estudios relevantes. De manera amigable y meticulosa, seleccionamos aquellos artículos que ofrecían datos experimentales, revisiones y protocolos de cultivo, publicados en inglés o español y validados por pares. Asimismo, descartamos investigaciones sin aportes experimentales significativos o sin revisión por pares, lo que garantizó la calidad y pertinencia de la información. Siguiendo las directrices PRISMA, examinamos títulos, resúmenes y textos completos, asegurando la inclusión de estudios rigurosos y actuales. Este proceso permitió integrar diversas perspectivas y enfoques, contribuyendo a clarificar el papel de los macrófagos en la inflamación crónica y en las enfermedades autoinmunes, y abriendo nuevas perspectivas para estrategias terapéuticas innovadoras. Asimismo, este riguroso proceso metodológico nos brindó una visión sumamente actualizada de las innovaciones terapéuticas en el ámbito.

### Resultados

La inflamación constituye un proceso biológico esencial que se activa frente a infecciones, lesiones o estímulos dañinos, siendo vital para la defensa del organismo; en respuesta a dichos insultos se desencadena una compleja cascada de eventos moleculares en la que intervienen células inmunitarias como neutrófilos, linfocitos y macrófagos, además de mediadores específicos como citoquinas, quimiocinas y prostaglandinas (1,2,3,4,5,6), por lo que el objetivo primordial es restablecer la homeostasis tisular, aunque cuando esta respuesta se desregula puede originar inflamación crónica, lo cual contribuye al desarrollo de trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares y cáncer (1,2,3,4,5,6); en este contexto, los macrófagos adquieren una relevancia especial, puesto que no solo eliminan patógenos y restos celulares, sino que también modulan la respuesta inflamatoria mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias, por ejemplo, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, y gracias a su capacidad para polarizarse en fenotipos M1 o M2 según el microambiente (1,2,3,4,5,6); asimismo, dentro del entramado inmunológico estos fagocitos desempeñan un papel crucial en la respuesta mediada por IL-17, dado que dicha citoquina, producida por células inmunitarias, no solo induce la quimiotaxis de neutrófilos mediante la estimulación de quimiocinas, sino que activa funciones específicas en los macrófagos; por ejemplo, diversos estudios han demostrado que estos fagocitos expresan subunidades del receptor IL-17, concretamente IL-17RA e IL-17RC, de forma variable según su localización, de modo que los macrófagos inflamatorios (Ly6C<sup>hi</sup>) presentes en zonas mucosas, como la lámina propia intestinal y la cavidad

peritoneal, exhiben niveles significativamente superiores de estos receptores en comparación con los macrófagos residentes (Ly6C<sup>lo</sup>), lo que sugiere una preparación especial para responder a las señales de IL-17 (1,6).

Además, la activación a través de IL-17 estimula la producción de un perfil único de citocinas y quimiocinas, tales como GM-CSF, IL-3, IL-12p70 y CCL5, que intensifican la inflamación local y modulan la respuesta de las células T CD4<sup>+</sup> al favorecer la generación de IFN- $\gamma$  (1); asimismo, en modelos experimentales se ha observado que la deficiencia del receptor IL-17RA reduce la capacidad de los macrófagos para actuar como células presentadoras de antígenos, lo que a su vez disminuye la activación de células T (2,3,5,6), y la regulación de IL-17RA e IL-17RC en respuesta a estímulos como el peptidoglicano y los oligonucleótidos CpG refuerza la idea de una sensibilidad ajustable según el entorno, puesto que en enfermedades inflamatorias del corazón, como la miocarditis autoinmune, los macrófagos infiltrantes muestran niveles elevados de estos receptores, lo que se asocia a un mayor daño tisular; en contraste, su ausencia en modelos murinos favorece un predominio de macrófagos residentes, destacando así el papel de IL-17 en la polarización y migración celular (Ver Figura No.1).

Paralelamente, para profundizar en el estudio de los macrófagos se han desarrollado diversos protocolos para el aislamiento y cultivo de macrófagos primarios tanto de ratón como de humano, dado que estos fagocitos, inicialmente reconocidos por su capacidad fagocítica, participan también en procesos fundamentales como la angiogénesis, el remodelado tisular y la eliminación de células apoptóticas, mostrando propiedades tanto proinflamatorias como antiinflamatorias (12,13,14); de hecho, su implicación en el crecimiento tumoral ha incrementado el interés por comprender sus múltiples funciones (12), de modo que en modelos murinos se utiliza el aislamiento a partir de la médula ósea, mientras que en humanos se obtienen a partir de monocitos de sangre periférica (12,13); cabe destacar que entre las técnicas empleadas se encuentran el conteo directo de células, la cuantificación de ADN, la identificación inmunohistoquímica y el análisis del estado proliferativo mediante inmunofluorescencia, metodologías que permiten estudiar la diferenciación de los macrófagos a través del receptor del factor estimulante de colonias 1, cuyo aumento de expresión acompaña la transición de monoblastos a macrófagos maduros (11,12,13,14,15), lo cual se ilustra en la Figura No.2; además, la sepsis humana y el síndrome de activación de macrófagos (MALS) han impulsado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, puesto que este síndrome se caracteriza por la activación incontrolada de los macrófagos

y la liberación masiva de mediadores inflamatorios, lo que empeora el pronóstico de la sepsis y hace crucial su detección temprana; en este sentido, los criterios diagnósticos más reconocidos son los establecidos por HLH-2004 (2007) y el HScore (2014), los cuales identifican signos de disfunción orgánica múltiple, tales como la elevación de ferritina, alteraciones en la coagulación y trombocitopenia (8,9,10) (Ver Figura No.3); de igual forma, se han investigado nuevas dianas terapéuticas como el receptor GPR37, dado que diversos estudios han demostrado que su activación en macrófagos, mediante moléculas como la neuroprotectina D1 (NPD1) y el artesunato (ARU), mejora la capacidad fagocítica, reduce la inflamación y facilita la resolución del dolor asociado a las infecciones (20,21,22), aspecto que se ilustra en la Figura No.4.

En modelos experimentales se ha observado que ARU actúa tanto sobre parásitos como en la eliminación de eritrocitos infectados, incrementando la supervivencia y atenuando la inflamación sistémica en sepsis bacteriana o inducida por lipopolisacáridos (20,22,23); a nivel molecular, aunque los mecanismos exactos de interacción entre ARU y GPR37 aún no están completamente esclarecidos, se sabe que este receptor activa vías intracelulares como ERK y AKT, que están implicadas en la reparación tisular y la resolución de la inflamación, y además, la identificación de sitios específicos de unión facilita el desarrollo de nuevos fármacos (20,22) (Ver Figura No.5).

Otra innovación terapéutica relevante es la tecnología de macrófagos gelificados intracelularmente, la cual ofrece una plataforma prometedora para el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, dado que estos macrófagos modificados mantienen la integridad y fluidez de sus componentes, lo que les permite interactuar eficazmente con diversas citoquinas y neutralizar los efectos adversos de la inflamación (26,28,29); además, estos macrófagos funcionan como portadores celulares que liberan medicamentos de forma focalizada, optimizando el tratamiento y minimizando efectos secundarios, y su estabilidad a temperatura ambiente los hace viables tanto en entornos clínicos como en zonas remotas, aunque persisten desafíos como la aprobación regulatoria y la obtención suficiente de células humanas (26,27,28) (Ver Figura No.6); en cuanto a las implicaciones en enfermedades autoinmunes y los protocolos de cultivo, se ha evidenciado que los macrófagos son actores fundamentales del sistema inmunológico innato, puesto que, aunque tradicionalmente estas patologías se han asociado al sistema adaptativo, los macrófagos participan activamente en la modulación de la inflamación, en la atracción de otras células inmunes y en la reparación tisular (30,31,32,33); por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico (LES) estos fagocitos influyen en

la activación de linfocitos B mediante la expresión elevada de CD40L, lo que estimula la producción descontrolada de anticuerpos, y además, bajo la influencia de interferones tipo alfa, pueden diferenciarse en células dendríticas que presentan autoantígenos, intensificando la enfermedad (30,35,36,37,38); de igual modo, en la artritis reumatoide (AR) se observa la infiltración característica de macrófagos en el tejido sinovial, y se han identificado subpoblaciones, tales como aquellas que expresan MerTK y TREM2, asociadas con la resolución de la inflamación, aunque la disminución de estas subpoblaciones se relaciona con un mayor riesgo de recaída, lo que sugiere que su manipulación podría representar una estrategia terapéutica innovadora, mientras que biomarcadores como la quimiocina CCL5 se estudian además como herramientas diagnósticas y objetivos terapéuticos (30,39,40,41,42,43).

Asimismo, en la esclerosis sistémica (ES), en la cual se observa fibrosis y daño multisistémico, los macrófagos adoptan perfiles funcionales complejos, y aunque inicialmente se pensó en una polarización hacia un fenotipo M2, investigaciones recientes revelan una combinación de características M1 y M2, lo que podría explicar tanto la progresión de la fibrosis como las alteraciones inmunológicas, destacándose la elevada expresión de SPP1 en macrófagos pulmonares como factor profibrótico (30,44,45,46,47,48).

Estos hallazgos se complementan con avanzados protocolos de aislamiento y cultivo de macrófagos primarios, implementados tanto en ratones (a partir de la médula ósea) como en humanos (a partir de monocitos de sangre periférica), pues los métodos que incluyen el conteo directo de células, la medición de ADN, la identificación inmunohistoquímica y el análisis del estado proliferativo mediante inmunofluorescencia han permitido reproducir fenotipos específicos y analizar la diferenciación mediante marcadores clave como el receptor del factor estimulante de colonias 1, cuya expresión aumenta desde los monoblastos hasta alcanzar niveles elevados en las células progenitoras adherentes (11,12,13,14,15), lo cual es crucial para explorar estrategias terapéuticas que modulen la actividad de los macrófagos y mejoren el manejo de procesos patológicos tales como la aterosclerosis, el cáncer y diversas enfermedades autoinmunes (2,3,5,13,14,15,26,27,28,29,49,50).

A partir de los estudios revisados se evidencia que la inflamación desencadena una cascada molecular compleja en la que neutrófilos, linfocitos y macrófagos interactúan con mediadores como citoquinas y quimiocinas (1–6), y que los macrófagos, además de eliminar patógenos, actúan como reguladores esenciales al modular la respuesta inmunitaria de acuerdo con su polarización en fenotipos M1 o M2, siendo la vía IL-17, a través de sus receptores

IL-17RA/RC, un mecanismo clave que influye en la migración celular y la activación de células T, aspectos fundamentales en el desarrollo de diversas patologías, incluidas aquellas de índole autoinmune y cardiovascular; en paralelo, se han implementado estrategias experimentales avanzadas que abarcan desde el aislamiento y cultivo de macrófagos primarios hasta intervenciones terapéuticas innovadoras, tales como la modulación del receptor GPR37 y la tecnología de macrófagos gelificados, enfoques que no solo abren nuevas perspectivas para el tratamiento de la sepsis y condiciones crónicas, sino que también señalan lagunas en la literatura, particularmente en cuanto a la reproducibilidad y validación clínica (2,3,5,6,8,9,30,39,40,49,50).

## Discusión

Los hallazgos obtenidos en esta revisión evidencian que la vía IL-17 juega un papel decisivo en la activación de células T y en la migración de macrófagos, lo que a su vez modula su polarización hacia fenotipos M1 o M2. En consecuencia, estos mecanismos moleculares resultan fundamentales para comprender cómo se establece y se mantiene la respuesta inflamatoria, y por ende, para explicar el desarrollo de enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y del cáncer (1,2,3,4,5,6). Además, la modulación del receptor GPR37 y la tecnología de macrófagos gelificados emergen como innovaciones terapéuticas prometedoras, ofreciendo nuevas perspectivas en el tratamiento de condiciones crónicas y de sepsis, lo que subraya la importancia de integrar estos avances en la práctica clínica.

Por otro lado, es relevante reflexionar sobre las limitaciones presentes tanto en los estudios revisados como en la propia revisión. En primer lugar, la heterogeneidad en los diseños experimentales y en los modelos utilizados dificulta la comparación directa entre investigaciones, lo que podría sesgar la interpretación de algunos hallazgos. Asimismo, la mayoría de los estudios se basan en modelos animales, lo que limita la extrapolación de resultados a la fisiología humana. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, la consistencia de los datos respalda la relevancia del eje IL-17 en la regulación inmunitaria.

Asimismo, es necesario resaltar la conexión entre los resultados actuales y las preguntas futuras que se plantean. Por ejemplo, ¿cómo se pueden estandarizar los protocolos de aislamiento y cultivo de macrófagos para mejorar la reproducibilidad de los resultados? ¿Qué mecanismos subyacentes vinculan de forma precisa la activación

de IL-17 con la migración celular en diferentes contextos patológicos? Estas interrogantes abren un campo de investigación muy interesante, en el que la realización de ensayos clínicos robustos será crucial para validar las estrategias terapéuticas emergentes.

En términos prácticos y teóricos, los avances identificados tienen implicaciones significativas para el diseño de terapias personalizadas. La integración de técnicas de modulación de receptores y tecnologías celulares innovadoras podría transformar el abordaje terapéutico de enfermedades crónicas, permitiendo intervenciones más precisas y menos invasivas. En suma, aunque existen desafíos metodológicos y limitaciones inherentes, la revisión ofrece una perspectiva alentadora que fomenta la continuidad de la investigación en esta área, impulsando un mayor entendimiento del complejo entramado inmunológico y sus aplicaciones clínicas.

## Discussion

*The findings of this review clearly indicate that the IL-17 pathway plays a decisive role in T cell activation and macrophage migration, thereby modulating their polarization into either M1 or M2 phenotypes. Consequently, these molecular mechanisms are fundamental for understanding how the inflammatory response is established and maintained, which in turn explains the development of autoimmune disorders, cardiovascular diseases, and cancer (1,2,3,4,5,6). Moreover, the modulation of the GPR37 receptor and the emerging technology of gelated macrophages present promising therapeutic innovations, offering novel perspectives for the treatment of chronic conditions and sepsis, thereby underscoring the need to integrate these advances into clinical practice.*

*At the same time, it is essential to reflect on the limitations present in both the reviewed studies and the review itself. First, the heterogeneity in experimental designs and the variety of models used complicates direct comparisons between investigations, potentially biasing the interpretation of some findings. Additionally, the reliance on animal models limits the extrapolation of results to human physiology. Nevertheless, despite these challenges, the consistency of the data supports the relevance of the IL-17 axis in immune regulation.*

*Furthermore, the connection between the current findings and future research questions is evident. For example, how can macrophage isolation and culture protocols be standardized to improve*

*reproducibility? What precise mechanisms link IL-17 activation with cellular migration in various pathological contexts? These questions open a fascinating field of research, where robust clinical trials will be crucial for validating emerging therapeutic strategies.*

*From both a practical and theoretical standpoint, the advances identified have significant implications for the design of personalized therapies. The integration of receptor modulation techniques and innovative cellular technologies has the potential to transform therapeutic approaches for chronic diseases, enabling interventions that are both more precise and less invasive. Overall, despite methodological challenges and inherent limitations, this review offers an encouraging perspective that supports continued research in this area. It not only contributes to the current body of knowledge but also lays the groundwork for future investigations aimed at translating these insights into effective, targeted therapies.*

## Conclusión

La revisión ha demostrado que la inflamación, al ser un proceso esencial para la defensa del organismo, adquiere un carácter dual cuando se desregula, dando lugar a condiciones crónicas y a diversas patologías, incluidas las autoinmunes y cardiovasculares. La evidencia recopilada destaca el papel crítico de los macrófagos, particularmente a través de la señalización mediada por IL-17, en la modulación de la respuesta inmunitaria, lo que influye en la activación de células T y en la migración celular. Además, la identificación de estrategias terapéuticas innovadoras, como la modulación del receptor GPR37 y la tecnología de macrófagos gelificados, abre nuevas perspectivas para el tratamiento de la sepsis y otras condiciones crónicas.

Estos resultados responden a las preguntas clave planteadas en la introducción, confirmando la importancia del eje IL-17 en la fisiopatología de la inflamación y resaltando el potencial de los macrófagos como blancos terapéuticos. Sin embargo, es imprescindible reconocer las limitaciones de la revisión, principalmente en cuanto a la heterogeneidad metodológica y la dependencia de modelos experimentales animales.

A partir de lo anterior, se sugiere que futuras investigaciones se centren en la estandarización de protocolos de cultivo y aislamiento de macrófagos, así como en la realización de ensayos clínicos que permitan validar los hallazgos en poblaciones

humanas. Además, se recomienda explorar con mayor profundidad los mecanismos moleculares que vinculan la señalización de IL-17 con la polarización y migración de macrófagos, lo cual podría conducir al desarrollo de terapias más específicas y personalizadas. En definitiva, estas conclusiones proporcionan una base sólida para futuras aplicaciones clínicas y teóricas en el campo de la inmunología y la terapéutica antiinflamatoria.

### Conclusion

*In summary, this review demonstrates that while inflammation is a fundamental process for defending the organism, its dysregulation leads to chronic conditions and a variety of pathologies, including autoimmune and cardiovascular diseases. The evidence clearly highlights the critical role of macrophages, particularly through IL-17-mediated signaling, in modulating immune responses by influencing T cell activation and cellular migration. In addition, the identification of innovative therapeutic strategies, such as the modulation of the GPR37 receptor and the application of gelated macrophage technology, opens new avenues for the treatment of sepsis and other chronic conditions.*

*These findings address the key questions posed in the introduction by confirming the significance of the IL-17 axis in the pathophysiology of inflammation and by emphasizing the potential of macrophages as therapeutic targets. However, it is essential to acknowledge the limitations of this review, including methodological heterogeneity and the predominance of animal model data, which may constrain direct clinical translation.*

*Therefore, future research should focus on standardizing macrophage isolation and culture protocols, and on conducting rigorous clinical trials to validate these findings in human populations. Further investigation into the molecular mechanisms linking IL-17 signaling with macrophage polarization and migration is also warranted. Such efforts will likely lead to the development of more specific and personalized therapeutic interventions, thereby providing a robust foundation for both clinical applications and theoretical advancements in immunology and anti-inflammatory therapeutics.*

### Publicación

Este artículo no ha sido presentado en forma de comunicación oral o escrita en ningún congreso o jornada científica.

### Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

### Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

### Declaraciones sobre Inteligencia Artificial Generativa

Los autores declaran que NO se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

### Declaración de contribuciones de autoría

**TOZB:** Conceptualización general del manuscrito, integración de enfoques clínicos y neuroinmunológicos, análisis del eje IL-17 en enfermedades autoinmunes, supervisión académica y revisión final del documento.

**JACL:** Búsqueda bibliográfica especializada, curación de datos, redacción del borrador original, análisis de mecanismos inmunológicos de inflamación crónica, edición y estructuración del manuscrito.

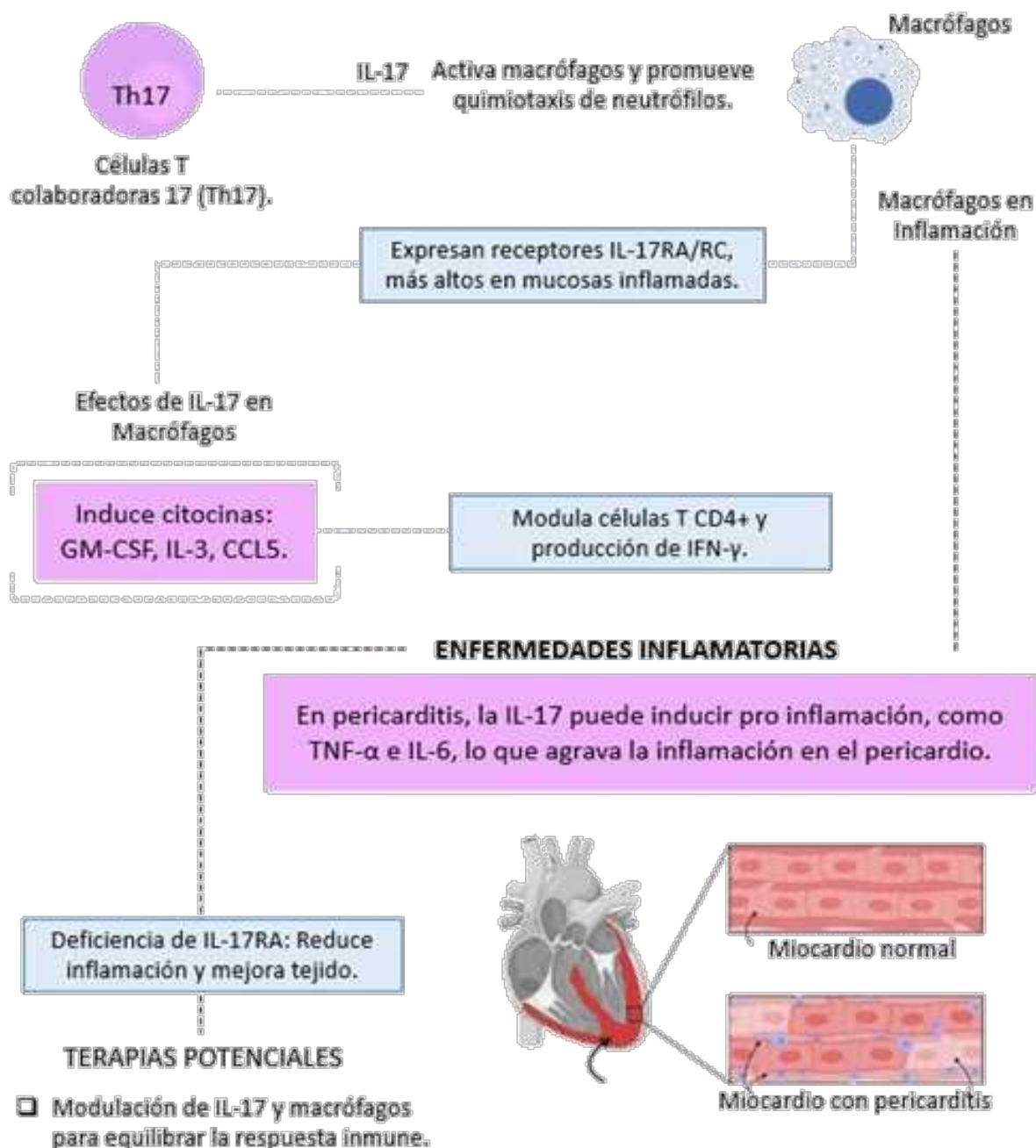
**FLGC:** Revisión crítica de literatura clínica, integración de fuentes sobre terapias emergentes, apoyo en análisis comparativo de modelos inflamatorios y edición técnica del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

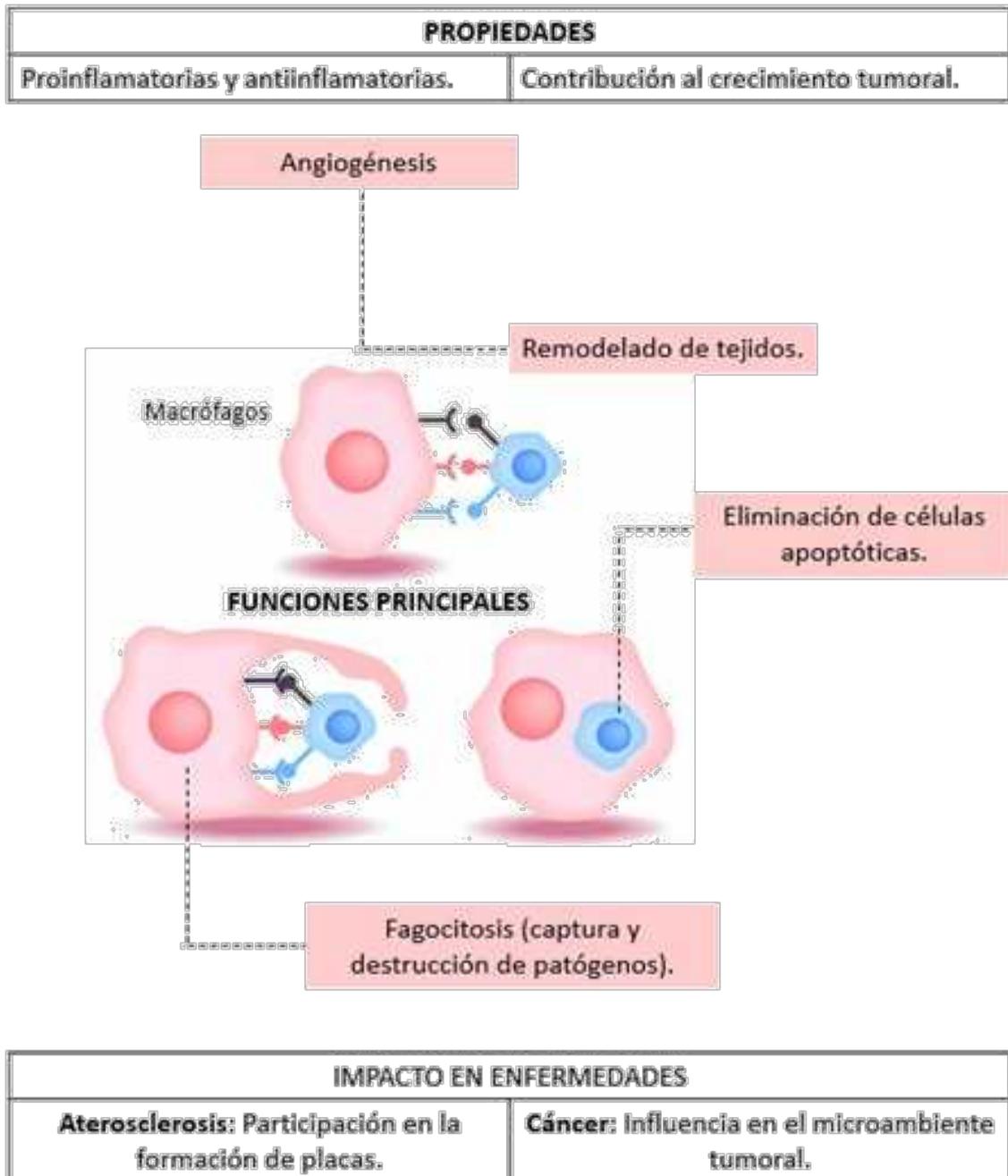
1. Barin JG, Baldeviano GC, Talor MV, Wu L, Ong S, Quader F, Chen P, Zheng D, Caturegli P, Rose NR, Ciháková D. Macrophages participate in IL-17-mediated inflammation. *Eur J Immunol.* 2012 Mar;42(3):726-36. doi: 10.1002/eji.201141737. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22161142; PMCID: PMC4292791.
2. Korn T, Oukka M, Kuchroo V, Bettelli E. Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. *Semin Immunol.* 2007 Dec;19(6):362-71. doi: 10.1016/j.smim.2007.10.007. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18035554; PMCID: PMC2839934.
3. Yamamoto Y, Klein TW, Friedman H. Involvement of mannose receptor in cytokine interleukin-1beta (IL-1beta), IL-6, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor responses, but not in chemokine macrophage inflammatory protein 1beta (MIP-1beta), MIP-2, and KC responses, caused by attachment of *Candida albicans* to macrophages. *Infect Immun.* 1997 Mar;65(3):1077-82. doi: 10.1128/IAI.65.3.1077-1082.1997. PMID: 9038318; PMCID: PMC175090.
4. McHugh SL, Yamamoto Y, Klein TW, Friedman H. Murine macrophages differentially produce proinflammatory cytokines after infection with virulent vs. avirulent *Legionella pneumophila*. *J Leukoc Biol.* 2000 Jun;67(6):863-8. doi: 10.1002/jlb.67.6.863. PMID: 10857860.
5. Chen G, Jiang H, Yao Y, Tao Z, Chen W, Huang F, Chen X. Macrophage, a potential targeted therapeutic immune cell for cardiomyopathy. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Sep 30;10:908790. doi: 10.3389/fcell.2022.908790. PMID: 36247005; PMCID: PMC9561843.
6. Hu S, Yang M, Huang S, Zhong S, Zhang Q, Ding H, Xiong X, Hu Z, Yang Y. Different Roles of Resident and Non-resident Macrophages in Cardiac Fibrosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar 7;9:818188. doi: 10.3389/fcvm.2022.818188. PMID: 35330948; PMCID: PMC8940216.
7. Masztalerz, A., Van Rooijen, N., Den Otter, W. et al. Mechanisms of macrophage cytotoxicity in IL-2 and IL-12 mediated tumour regression. *Cancer Immunol Immunother* 52, 235–242 (2003). <https://doi.org/10.1007/s00262-003-0381-z>
8. Chen, S., Zhang, C., Luo, J. et al. Macrophage activation syndrome in Sepsis: from pathogenesis to clinical management. *Inflamm. Res.* 73, 2179–2197 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00011-024-01957-7>
9. Mills, K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol* 23, 38–54 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00746-9>
10. Jannini-Sá, Y.A.P., Creyns, B., Hogaboam, C.M., Parks, W.C., Hohmann, M.S. (2024). Macrophages in Lung Repair and Fibrosis. In: Kloc, M., Kubiak, J.Z., Halasa, M. (eds) *Monocytes and Macrophages in Development, Regeneration, and Disease. Results and Problems in Cell Differentiation*, vol 74. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-65944-7\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-031-65944-7_10)
11. Giamarellos-Bourboulis, E.J., Netea, M.G. (2020). Macrophage Activation Syndrome in Sepsis: Does It Exist and How to Recognize It?. In: Vincent, J.L. (eds) *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2020. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-37323-8\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-030-37323-8_21)
12. Chitu V, Yeung YG, Yu W, Nandi S, Stanley ER. Measurement of macrophage growth and differentiation. *Curr Protoc Immunol.* 2011 Feb;Chapter 14:Unit 14.20.1-26. doi: 10.1002/0471142735.im1420s92. PMID: 21400680; PMCID: PMC4184440.
13. de Juan, A., Lavin Plaza, B. (2022). Isolation and Culturing of Primary Mouse and Human Macrophages. In: Ramji, D. (eds) *Atherosclerosis. Methods in Molecular Biology*, vol 2419. Humana, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1924-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1924-7_7)
14. Perdiguero EG, Geissmann F. The development and maintenance of resident macrophages. *Nat Immunol.* 2016 Jan;17(1):2-8. doi: 10.1038/ni.3341. PMID: 26681456; PMCID: PMC4950995.
15. Lee DS, Oh K. Cancer Stem Cells in the Immune Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1187:245-266. doi: 10.1007/978-981-32-9620-6\_12. PMID: 33983582.
16. Vergadi E, Kolliniati O, Lapi I, Ieronymaki E, Lyroni K, Alexaki VI, Diamantaki E, Vaporidi K, Hatzidaki E, Papadaki HA, Galanakis E, Hajishengallis G, Chavakis T, Tsatsanis C. An IL-10/DEL-1 axis supports granulopoiesis and survival from sepsis in early life. *Nat Commun.* 2024 Jan 23;15(1):680. doi: 10.1038/s41467-023-44178-y. PMID: 38263289; PMCID: PMC10805706.
17. Buschmann K, Tschada R, Metzger MS, Braach N, Kuss N, Hudalla H, Poeschl J, Frommhold D. RAGE controls leukocyte adhesion in preterm and term infants. *BMC Immunol.* 2014 Nov 27;15:53. doi: 10.1186/s12865-014-0053-0. PMID: 25428166; PMCID: PMC4256735.

18. Bracho F, Goldman S, Cairo MS. Potential use of granulocyte colon-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates. *Curr Opin Hematol*. 1998 May;5(3):215-20. doi: 10.1097/00062752-199805000-00012. PMID: 9664163.
19. Cuenca AG, Cuenca AL, Gentile LF, Efron PA, Islam S, Moldawer LL, Kays DW, Larson SD. Delayed emergency myelopoiesis following polymicrobial sepsis in neonates. *Innate Immun*. 2015 May;21(4):386-91. doi: 10.1177/1753425914542445. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25106654; PMCID: PMC4320686.
20. Bang S, Donnelly CR, Luo X, Toro-Moreno M, Tao X, Wang Z, Chandra S, Bortsov AV, Derbyshire ER, Ji RR. Activation of GPR37 in macrophages confers protection against infection-induced sepsis and pain-like behaviour in mice. *Nat Commun*. 2021 Mar 17;12(1):1704. doi: 10.1038/s41467-021-21940-8. PMID: 33731716; PMCID: PMC7969930.
21. Wang J, Xu C, Liao FL, Jiang T, Krishna S, Tu Y. A Temporizing Solution to "Artemisinin Resistance". *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2087-2089. doi: 10.1056/NEJMp1901233. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31018065.
22. Blasco B, Leroy D, Fidock DA. Antimalarial drug resistance: linking *Plasmodium falciparum* parasite biology to the clinic. *Nat Med*. 2017 Aug 4;23(8):917-928. doi: 10.1038/nm.4381. PMID: 28777791; PMCID: PMC5747363.
23. An J, Minie M, Sasaki T, Woodward JJ, Elkon KB. Antimalarial Drugs as Immune Modulators: New Mechanisms for Old Drugs. *Annu Rev Med*. 2017 Jan 14;68:317-330. doi: 10.1146/annurev-med-043015-123453. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27813878.
24. Miranda AS, Brant F, Rocha NP, Cisalpino D, Rodrigues DH, Souza DG, Machado FS, Rachid MA, Teixeira AL Jr, Campos AC. Further evidence for an anti-inflammatory role of artesunate in experimental cerebral malaria. *Malar J*. 2013 Nov 2;12:388. doi: 10.1186/1475-2875-12-388. PMID: 24180288; PMCID: PMC3827003.
25. Yang Z, Ding J, Yang C, Gao Y, Li X, Chen X, Peng Y, Fang J, Xiao S. Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of artesunate in experimental colitis. *Curr Med Chem*. 2012;19(26):4541-51. doi: 10.2174/092986712803251575. PMID: 22834815.
26. Gao, C., Wang, Q., Ding, Y. et al. Targeted therapies of inflammatory diseases with intracellularly gelated macrophages in mice and rats. *Nat Commun* 15, 328 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44662-5>
27. Esteban-Fernández de Ávila B, Angsantikul P, Ramírez-Herrera DE, Soto F, Teymourian H, Dehaini D, Chen Y, Zhang L, Wang J. Hybrid biomembrane-functionalized nanorobots for concurrent removal of pathogenic bacteria and toxins. *Sci Robot*. 2018 May 30;3(18):eaat0485. doi: 10.1126/scirobotics.aat0485. PMID: 33141704.
28. Zhang Q, Zhou J, Zhou J, Fang RH, Gao W, Zhang L. Lure-and-kill macrophage nanoparticles alleviate the severity of experimental acute pancreatitis. *Nat Commun*. 2021 Jul 6;12(1):4136. doi: 10.1038/s41467-021-24447-4. PMID: 34230486; PMCID: PMC8260623.
29. Lu H, Wu L, Liu L, Ruan Q, Zhang X, Hong W, Wu S, Jin G, Bai Y. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization. *Biochem Pharmacol*. 2018 Aug;154:203-212. doi: 10.1016/j.bcp.2018.05.007. Epub 2018 May 16. Erratum in: *Biochem Pharmacol*. 2022 Apr;198:114936. doi: 10.1016/j.bcp.2022.114936. PMID: 29753749.
30. Yang S, Zhao M, Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2023 Feb 14;14:1080310. doi: 10.3389/fimmu.2023.1080310. PMID: 36865559; PMCID: PMC9974150.
31. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, Ruiz-Irastorza G, Hughes G. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39. PMID: 27306639.
32. Katsiari CG, Liossis SN, Sfrikakis PP. The pathophysiologic role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: a reappraisal. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Jun;39(6):491-503. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.11.002. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19147182.
33. Ma WT, Gao F, Gu K, Chen DK. The Role of Monocytes and Macrophages in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Front Immunol*. 2019 May 24;10:1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140. PMID: 31178867; PMCID: PMC6543461.
34. Chalmers SA, Chitu V, Herlitz LC, Sahu R, Stanley ER, Putterman C. Macrophage depletion ameliorates nephritis induced by pathogenic antibodies. *J Autoimmun*. 2015 Feb;57:42-52. doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.007. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25554644; PMCID: PMC4323927.
35. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, Zeb S, Tariq MA, Patlolla SR, Ali J, Hashim SN, Hashim S. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patho-

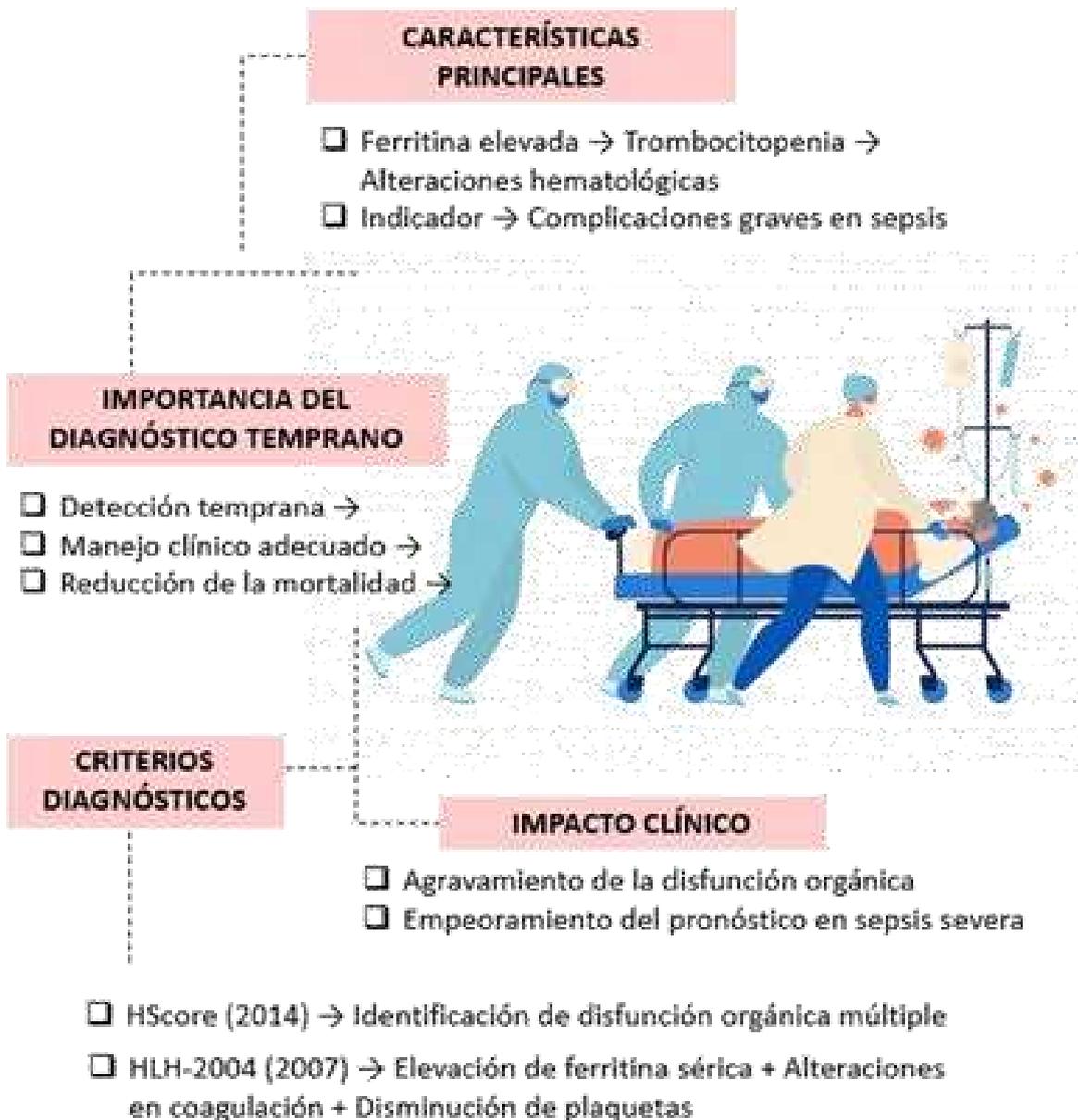
- genesis, Classification, and Management. *Cureus*. 2022 Oct 15;14(10):e30330. doi: 10.7759/cureus.30330. PMID: 36407159; PMCID: PMC9662848.
36. Herrada AA, Escobedo N, Iruretagoyena M, Valenzuela RA, Burgos PI, Cuitino L, Llanos C. Innate Immune Cells' Contribution to Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2019 Apr 15;10:772. doi: 10.3389/fimmu.2019.00772. PMID: 31037070; PMCID: PMC6476281.
37. Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr*. 2020 Feb;16(1):19-30. doi: 10.1007/s12519-019-00229-3. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30796732; PMCID: PMC7040062.
38. Squatrito, D., Emmi, G., Silvestri, E. et al. Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. *Autoimmun Highlights* 5, 33–45 (2014). <https://doi.org/10.1007/s13317-014-0058-y>
39. Kinne RW, Bräuer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000;2(3):189-202. doi: 10.1186/ar86. Epub 2000 Apr 12. PMID: 11094428; PMCID: PMC130001.
40. Kurowska-Stolarska, M., Alivernini, S. Synovial tissue macrophages in joint homeostasis, rheumatoid arthritis and disease remission. *Nat Rev Rheumatol* 18, 384–397 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00790-8>
41. Yoon BR, Yoo SJ, Choi Yh, Chung YH, Kim J, Yoo IS, Kang SW, Lee WW. Functional phenotype of synovial monocytes modulating inflammatory T-cell responses in rheumatoid arthritis (RA). *PLoS One*. 2014 Oct 17;9(10):e109775. doi: 10.1371/journal.pone.0109775. PMID: 25329467; PMCID: PMC4201467.
42. Yanni G, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Synovial tissue macrophages and joint erosion in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Jan;53(1):39-44. doi: 10.1136/ard.53.1.39. PMID: 8311554; PMCID: PMC1005241.
43. Patterson AM, Schmutz C, Davis S, Gardner L, Ashton BA, Middleton J. Differential binding of chemokines to macrophages and neutrophils in the human inflamed synovium. *Arthritis Res*. 2002;4(3):209-14. doi: 10.1186/ar408. Epub 2002 Jan 31. PMID: 12010572; PMCID: PMC111024.
44. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev*. 2007 Sep;6(8):520-3. doi: 10.1016/j.autrev.2006.12.006. Epub 2007 Jan 12. PMID: 17854742.
45. Toledo DM, Pioli PA. Macrophages in Systemic Sclerosis: Novel Insights and Therapeutic Implications. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 May 23;21(7):31. doi: 10.1007/s11926-019-0831-z. PMID: 31123840; PMCID: PMC7444604.
46. van Hal TW, van Bon L, Radstake TR. A system out of breath: how hypoxia possibly contributes to the pathogenesis of systemic sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:824972. doi: 10.1155/2011/824972. Epub 2011 Nov 20. PMID: 22162692; PMCID: PMC3228323.
47. Kråling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology*. 1995;63(1):48-56. doi: 10.1159/000163933. PMID: 7546275.
48. Ballerie A, Lescoat A, Augagneur Y, Lelong M, Morzadec C, Cazalets C, Jouneau S, Fardel O, Vernhet L, Jégo P, Lecureur V. Efferocytosis capacities of blood monocyte-derived macrophages in systemic sclerosis. *Immunol Cell Biol*. 2019 Mar;97(3):340-347. doi: 10.1111/imcb.12217. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30426551.
49. van Furth R, Cohn ZA, Hirsch JG, Humphrey JH, Spector WG, Langevoort HL. The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells. *Bull World Health Organ*. 1972;46(6):845-52. PMID: 4538544; PMCID: PMC2480884.
50. Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity*. 2016 Mar 15;44(3):439-449. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.024. PMID: 26982352.



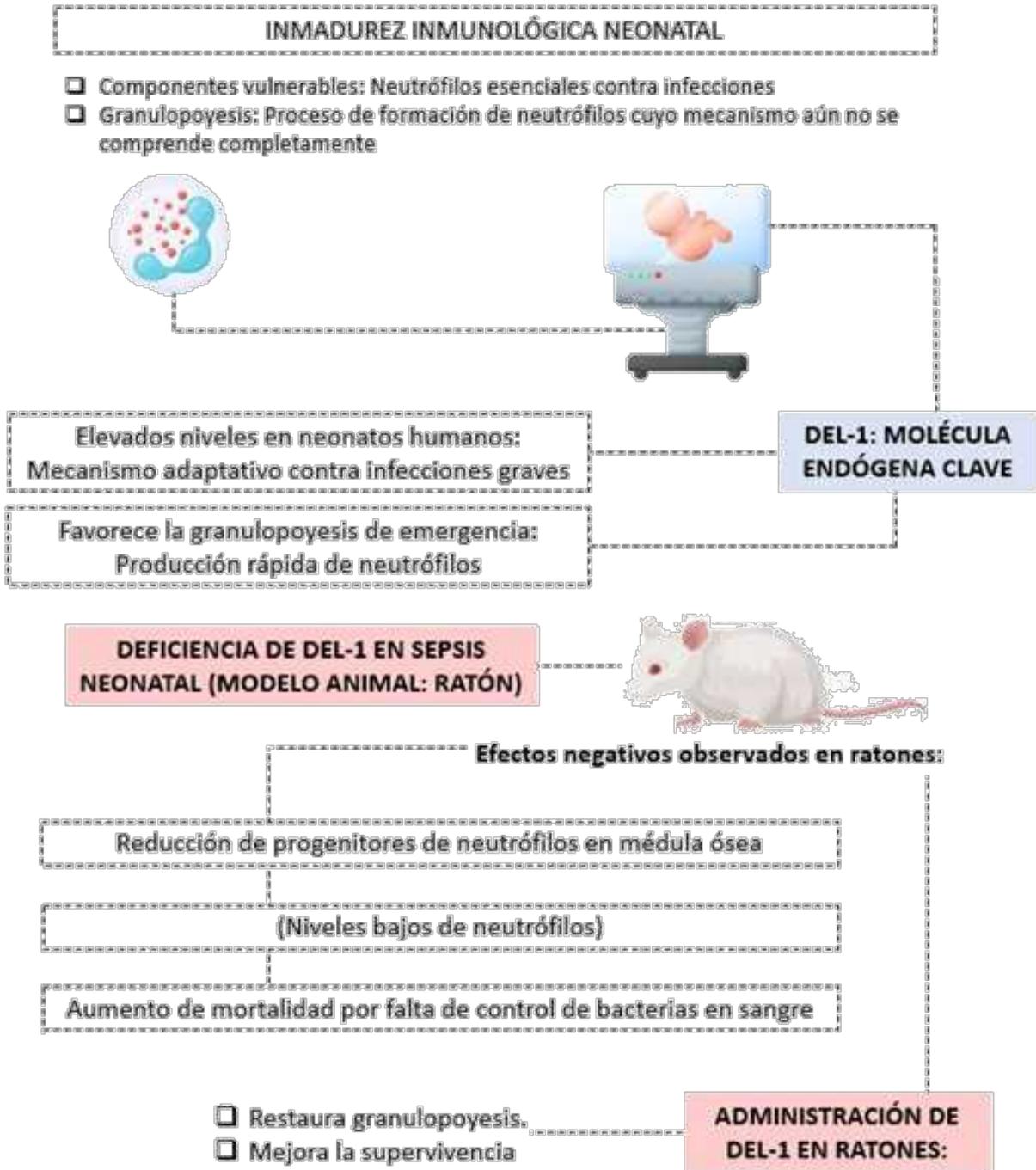
**Figura No.1.** IL-17 es una citoquina clave producida por las células T colaboradoras 17 (Th17), esencial en la inflamación crónica y enfermedades autoinmunes. Los receptores IL-17RA/RC, expresados en macrófagos, regulan su activación en respuesta a entornos inflamatorios, desempeñando un papel dinámico según su ubicación anatómica y estado de activación. Estos hallazgos, respaldados por estudios experimentales y modelos murinos, destacan la importancia de IL-17 en la inmunidad innata y adaptativa, así como su impacto en enfermedades inflamatorias cardíacas y autoinmunes. La modulación del eje IL-17-macrófagos se perfila como una estrategia terapéutica prometedora para restaurar el equilibrio inmunológico y tratar enfermedades inflamatorias crónicas. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (2,3,6).



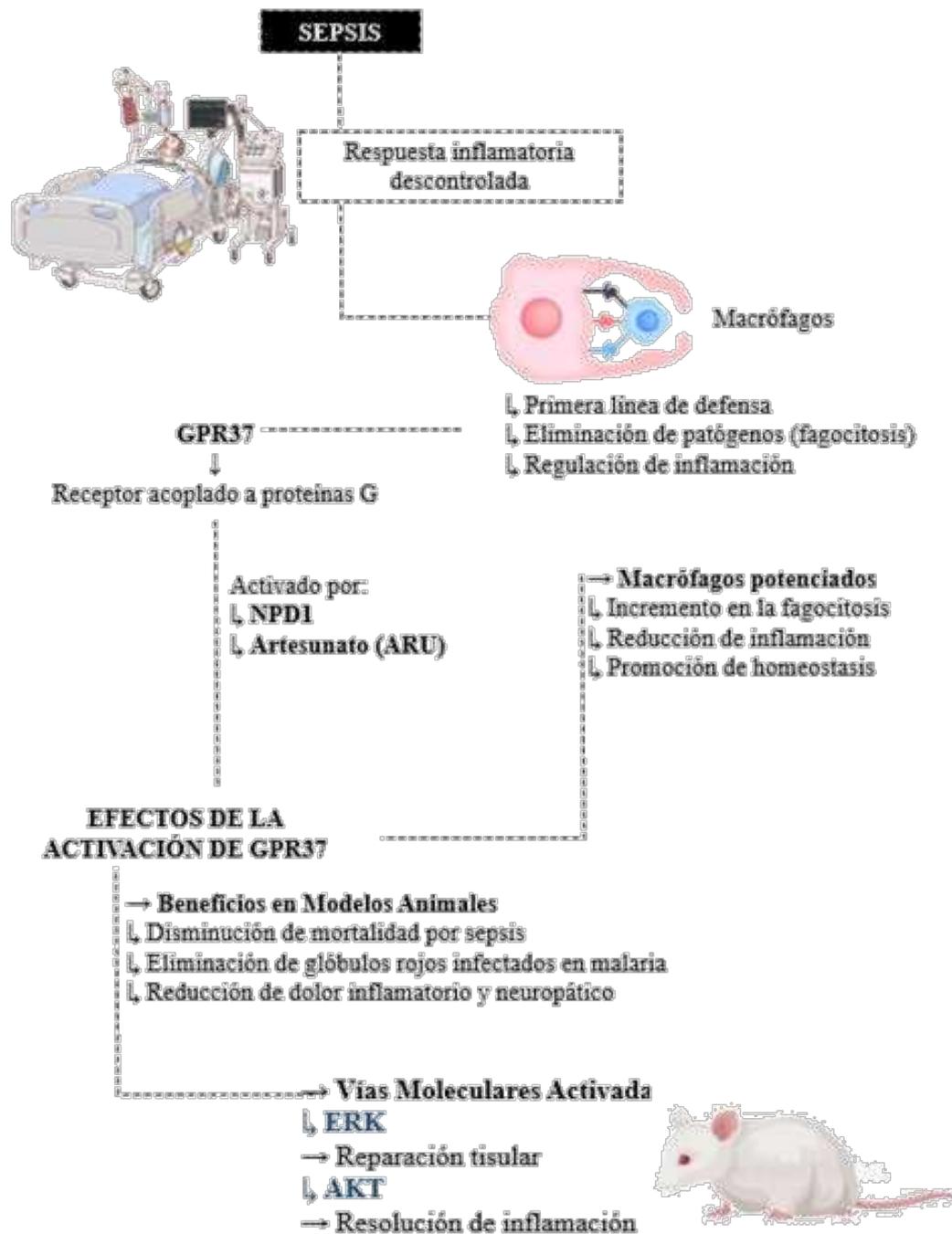
**Figura No.2.** Los macrófagos son células multifuncionales esenciales en la inmunidad innata, con roles que van más allá de la fagocitosis, incluyendo la remodelación tisular y la regulación de procesos inflamatorios. Su estudio en modelos animales y humanos ha permitido avanzar en la comprensión de su biología y su impacto en enfermedades inflamatorias, cardiovasculares y oncológicas. Las técnicas actuales de aislamiento, cultivo y caracterización son herramientas fundamentales para explorar nuevas estrategias terapéuticas basadas en la modulación de su actividad y fenotipo. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (11,12,15).



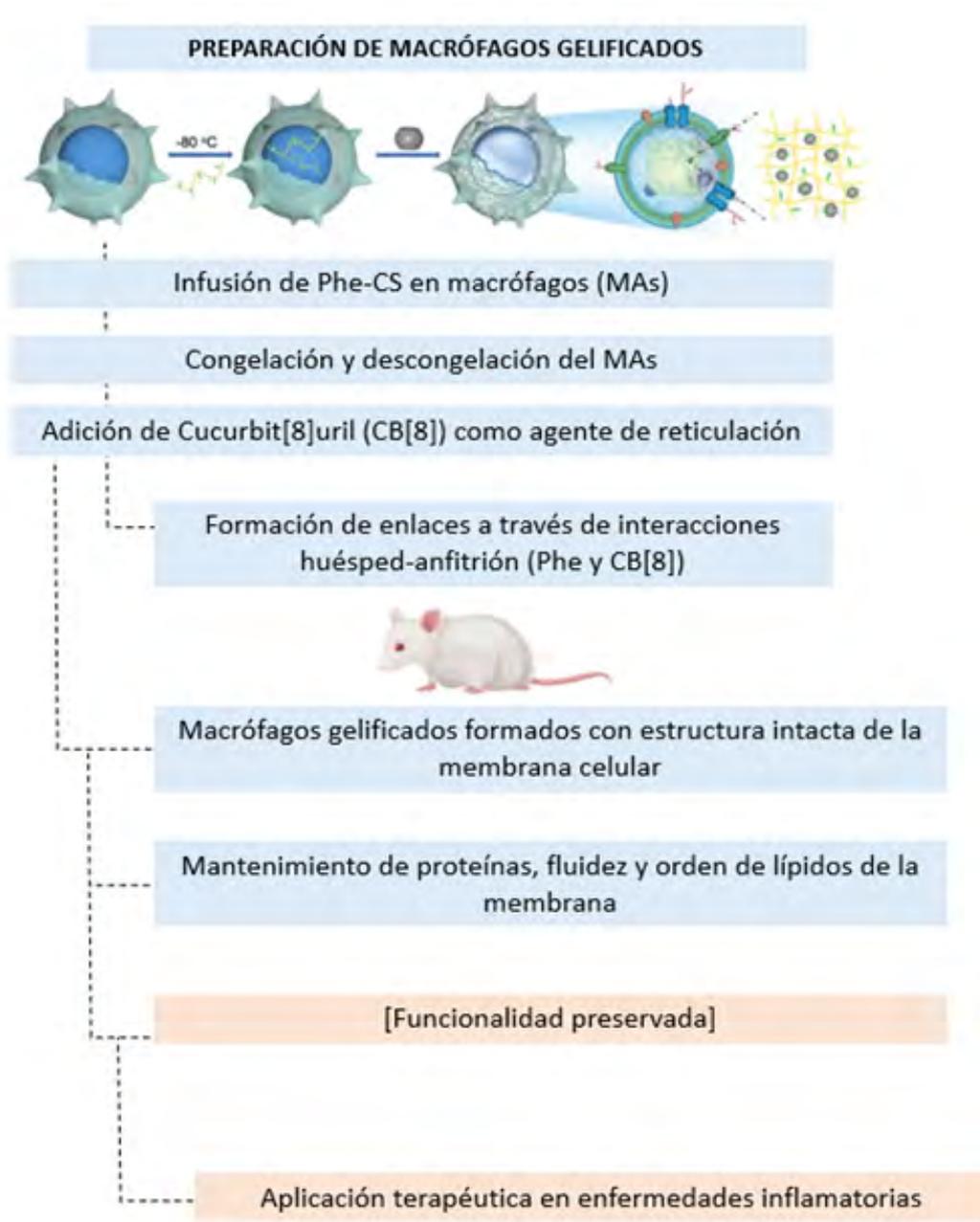
**Figura No.3.** El Síndrome de Activación de Macrófagos (MALS) en sepsis es un proceso crítico caracterizado por la hiperactivación de macrófagos y la liberación descontrolada de mediadores inflamatorios. Los criterios HLH-2004 y HScore son herramientas diagnósticas fundamentales para su identificación, destacando marcadores como la ferritina sérica elevada y la trombocitopenia. La detección temprana de MALS es esencial para implementar estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico de los pacientes. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (8,9,10).



**Figura No.4.** La inmadurez inmunológica neonatal afecta la función de los neutrófilos, cruciales para defender contra infecciones. DEL-1, una molécula clave, se encuentra elevada en neonatos humanos, ayudando a la producción de neutrófilos en situaciones de emergencia. En ratones, la deficiencia de DEL-1 durante la sepsis provoca neutropenia, reducción de progenitores en la médula ósea y mayor mortalidad. La administración de DEL-1 restaura la granulopoyesis y mejora la supervivencia. Además, citoquinas como IL-10 estimulan la producción de DEL-1, mientras que IL-17A la inhibe. Estos hallazgos destacan el papel de DEL-1 en la protección neonatal y su potencial terapéutico para mejorar la supervivencia en sepsis. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (16,17,18,19).



**Figura No.5.** El receptor GPR37 en macrófagos juega un papel crucial en la sepsis al potenciar la fagocitosis, reducir la inflamación y aliviar el dolor postinfección, abriendo nuevas oportunidades terapéuticas en enfermedades infecciosas y crónicas. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (20,21).



**Figura No.6.** La tecnología de macrófagos gelificados intracelularmente se basa en un proceso innovador que comienza con la infusión de fenilalanina-graftada quitosa (Phe-CS) en macrófagos (MAs). Estos son sometidos a un ciclo de congelación y descongelación, preparándolos para la adición de Cucurbit[8]uril (CB[8]), un agente de reticulación que facilita la formación de enlaces específicos mediante interacciones huésped-anfitrión entre la fenilalanina y el CB[8]. Como resultado, se generan macrófagos gelificados con membranas celulares completamente intactas, manteniendo sus proteínas esenciales, fluidez y orden lipídico, lo que asegura su funcionalidad preservada. Esta tecnología tiene aplicaciones prometedoras en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente en artritis reumatoide y neumonía aguda. En el caso de la artritis reumatoide, los macrófagos gelificados, tras infiltrarse localmente en la pata inflamada de modelos animales, neutralizan citoquinas inflamatorias, alivian los daños articulares y son efectivos tanto en aplicaciones preventivas como terapéuticas. Además, su capacidad de cargar diclofenaco sódico intracelularmente optimiza la respuesta antiinflamatoria. Por otro lado, en el tratamiento de la neumonía aguda, los macrófagos gelificados administrados por vía intravenosa se acumulan de manera dirigida en los pulmones inflamados, donde reducen la inflamación y, gracias a la carga intracelular de quercetina, potencian su acción terapéutica. Esta tecnología no solo ofrece una solución innovadora y eficaz para tratar diversas afecciones inflamatorias, sino que también destaca por su capacidad de preservar la funcionalidad celular y su flexibilidad para incorporar fármacos, posicionándose como una herramienta transformadora en el ámbito de la medicina moderna. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (26,27).

# Influencia de la pandemia del covid-19 en el estado de salud mental del personal de enfermería

DOI: 10.5281/zenodo.15808768

Mesa-Prieto, J. Pérez-Fernández, C.M. Baena-Madrid, A.  
*"Influencia de la pandemia del COVID-19 en el estado de salud mental del personal de enfermería"*  
SANUM 2025, 9(3) 44-49

## AUTORES

**Julio Mesa Prieto.**  
Enfermero. Desempleado.  
España.

**Carmen María Pérez Fernández.** Enfermera.  
Servicio de Medicina  
Interna del Hospital  
General del Hospital  
Universitario Virgen de las  
Nieves, Granada  
(Granada). España.

**Alba Baena Madrid.**  
Enfermera. ZBS de  
Churriana de la Vega.  
Málaga. España.

**Autor de correspondencia:**  
Julio Mesa Prieto.  
 mesaprieto@gmail.com

**Tipo de artículo:**  
Artículo de revisión

**Sección:**  
Enfermería. Salud laboral

**F. recepción:** 09-04-2025  
**F. aceptación:** 09-06-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15808768

## Resumen

**Introducción:** la reciente pandemia provocada por el COVID-19 ha supuesto un notable cambio en la población, especialmente en la salud mental de los profesionales sanitarios de enfermería. El principal objetivo de esta revisión es evaluar la repercusión de la pandemia del COVID-19 en el estado de salud mental del personal de enfermería.

**Metodología:** En esta revisión bibliográfica se han incluido estudios publicados en los últimos 10 años, con acceso disponible a la lectura del texto completo y con diseño de revisión sistemática, incluyendo o no metaanálisis. Los estudios se obtuvieron de la Biblioteca Cochrane de Revisiones Sistemáticas y de PubMed.

**Resultados:** De los 975 estudios identificados en el inicio, se incluyeron 7 estudios, en los cuales se ha analizado la influencia de la pandemia del COVID-19 en el estado de salud mental de los profesionales de enfermería y se propone la importancia de aportar resiliencia al personal de enfermería.

**Discusión:** hay una relación en el estrés laboral y el riesgo de padecer algún trastorno mental.

**Conclusiones:** La prevalencia de trastornos psicológicos tras la pandemia del COVID-19 ha aumentado notablemente en el personal de enfermería. Los trastornos más frecuentes son el estrés postraumático y los trastornos de ansiedad. Se concluye que se necesitan aumentar las medidas terapéuticas y preventivas para estos profesionales en el contexto de pandemia.

## Palabras clave:

Enfermería;  
COVID-19;  
Trastorno de estrés;  
Ansiedad.

# ***Influence of the covid-19 pandemic on the mental health status of nurses***

## ***Abstract***

**Introduction:** *The recent pandemic caused by COVID-19 has brought about a remarkable change in the population, especially in the mental health of nursing health professionals. The main objective of this review is to assess the impact of the COVID-19 pandemic on the mental health status of nurses.*

**Methodology:** *This literature review included studies published in the last 10 years, with access available to read the full text and with a systematic review design, including or not meta-analyses. Studies were obtained from the Cochrane Library of Systematic Reviews and PubMed.*

**Results:** *Of the 975 studies identified at baseline, 7 studies were included, in which the influence of the COVID-19 pandemic on the mental health status of nursing professionals has been analysed and the importance of providing resilience to nursing staff is proposed.*

**Discussion:** *there is a relationship between work-related stress and the risk of suffering from a mental disorder.*

**Conclusions:** *The prevalence of psychological disorders following the COVID-19 pandemic has increased markedly in nursing staff. The most frequent disorders are post-traumatic stress and anxiety disorders. It is concluded that there is a need to increase therapeutic and preventive measures for these professionals in the pandemic context.*

### **Key words:**

Nursing;  
COVID-19;  
Stress Disorders;  
Anxiety.

## Introducción

En situaciones de catástrofe, como son las pandemias mundiales, además del aumento del riesgo biológico y de contagio que se produce en el personal sanitario, la salud mental también puede verse afectada. La reciente pandemia provocada por el COVID-19 ha supuesto un notable cambio en la población, especialmente a los profesionales sanitarios. En este caso, los profesionales de enfermería, se han situado en la primera línea para atender a un gran volumen de pacientes ingresados con síntomas graves por COVID-19, llegando incluso al fallecimiento repentino. Este gran volumen de trabajo, a veces en situaciones de escasez de material sanitario e infraestructuras apropiadas, sumado al temor de contagio ante una pandemia de características desconocidas en su inicio, ha afectado notablemente en el estado de salud mental del personal de enfermería, aumentado

los casos de profesionales con trastornos de estrés postraumático y trastornos de ansiedad (1-4).

Si bien, la prevalencia de estos trastornos ha variado en función del contexto analizado, situándose en ocasiones el trastorno de estrés postraumático como el trastorno más frecuente, mientras que, en diferentes contextos, el trastorno de ansiedad se posiciona como el más prevalente (1,3).

## Metodología

### 1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación se elaboró siguiendo el formato PICO. Su desglose se muestra a continuación (Ver Tabla 1):

**Tabla 1.** Componentes y formulación de la pregunta de investigación

Población de estudio	Intervención	Comparación	Resultados esperados
Personal de enfermería	Pandemia del COVID-19	-	Aumento de la prevalencia de trastornos mentales, importancia de implementar medidas preventivas y terapéuticas
En el personal de enfermería, ¿cuál es la influencia de la pandemia del COVID-19 en su estado de salud mental?			

### 2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

El presente estudio se trata de una revisión bibliográfica, incluyendo estudios publicados en los últimos 10 años, con el objetivo de actualizar el tema propuesto, además de estudios con acceso disponible a la lectura del texto completo y con diseño de revisión sistemática, incluyendo o no metaanálisis.

De la misma manera, se excluyeron todos aquellos estudios publicados en años anteriores a 2020, que evaluaran la repercusión de las pandemias mundiales en el estado de salud mental de profesionales sanitarios, pero en pandemias diferentes a la pandemia del COVID-19. A este criterio de exclusión se le sumaron el diseño de estudio diferente a revisión sistemática y el acceso restringido a la lectura del texto completo

### 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La investigación para obtener los artículos de interés se llevó a cabo en la Biblioteca Cochrane de

Revisiones Sistemáticas y en PubMed, tras la formulación de una serie de palabras clave (enfermería, COVID-19, trastorno de estrés, ansiedad) traducidas a sus correspondientes descriptores MeSH para efectuar la búsqueda de estudios.

La ecuación de búsqueda utilizada para la investigación en las bases de datos fue la siguiente: (Stress Disorders)) OR (Anxiety)) AND (COVID-19)) AND (Nursing)

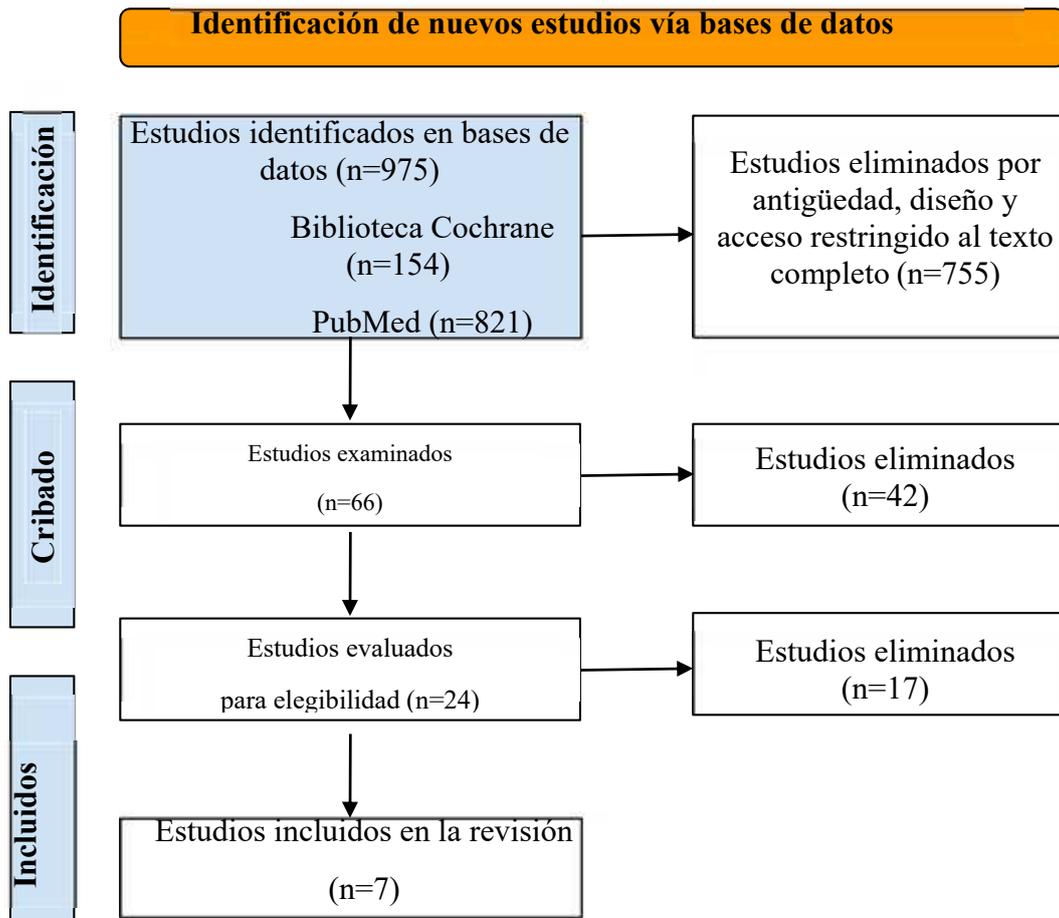
## Resultados

En la primera búsqueda, se identificaron 975 estudios, 154 en la Biblioteca Cochrane de Revisiones Sistemáticas y 821 en PubMed. Tras aplicar los filtros de año de publicación, diseño de estudio y acceso disponible al texto completo, se eliminaron un total de 755 estudios, quedando 66 para ser examinados.

De estos estudios, se descartaron 42 tras realizar la lectura del título y resumen. Finalmente, de los 24 estudios evaluados para elegibilidad, se eliminaron 17 tras llevar a cabo una lectura más amplia de su contenido, incluyendo por tanto 7 estudios en la revisión.

El proceso anteriormente descrito se representa en la siguiente figura (Ver Figura 1):

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios seleccionados



## Discusión

Como se ha comentado en el anterior apartado de metodología, todos los estudios incluidos presentan un diseño de revisión sistemática. En la mayoría, se ha analizado la influencia de la pandemia del COVID-19 en el estado de salud mental de los profesionales de enfermería, especialmente en función de episodios de estrés y ansiedad (1-5). Además, también se proponen diferentes alternativas para aportar resiliencia al personal de enfermería ante posibles nuevas pandemias o situaciones de alto impacto para su estado de salud mental y se resalta la importancia de implementar medidas preventivas y terapéuticas (6-7)

El personal sanitario, y en concreto el personal de enfermería, ha corrido un gran riesgo de sufrir alteraciones de salud mundial durante la pandemia del COVID-19 debido a la mayor situación de estrés laboral, junto con un aumento del temor de contagio (5-7). Cabe destacar que se ha documentado, que los sanitarios que previamente padecían síntomas de trastornos de salud mental, han agravado dichos síntomas debido a sus circunstancias personales y particulares tras la pandemia (6). Además, de la misma manera, se ha recogido que existen una serie de factores de riesgo que más comúnmente se han asociado a estos trastornos de salud mental, destacando el sexo femenino,

edad más joven, mayores horas de exposición laboral y mayor temor a contraer la enfermedad (8).

Por otra parte, según se recoge en el estudio de Saragih y otros (5), el trastorno de salud mental más prevalente ha sido el trastorno de estrés post-traumático. En segundo lugar, sitúan al trastorno de ansiedad, seguido de episodios de depresión. En contraposición, el estudio realizado por Huang y otros (7), sitúa el agotamiento laboral como primer trastorno de los profesionales de enfermería, seguido de trastornos de ansiedad y estrés post-traumático. Si bien, estas discrepancias permiten deducir que, dependiendo del contexto de evaluación, la prevalencia de los trastornos puede variar. Aún así, habría que señalar que independientemente del contexto laboral o personal evaluado, existe una evidencia clara de la repercusión de la pandemia del COVID-19 en la salud mental de los sanitarios enfermeros.

A pesar de conocerse abiertamente el aumento de trastornos de salud mental en el personal de enfermería, a día de hoy todavía se considera necesario llevar a cabo más estudios que evalúen las pautas a seguir en el tratamiento de trastornos mentales en contexto de pandemia, así como en las pautas de prevención de la alteración del estado de salud mental de los profesionales de enfermería, con el propósito de aportar mayor resiliencia (5,9,10,11)

### Discussion

*As mentioned in the previous section on methodology, all the included studies present a systematic review design. Most of them have analysed the influence of the COVID-19 pandemic on the mental health status of nursing professionals, especially in terms of episodes of stress and anxiety (1-5). In addition, different alternatives are also proposed to provide resilience to nursing staff in the face of possible new pandemics or situations of high impact on their mental health status and the importance of implementing preventive and therapeutic measures is highlighted (6-7)*

*Healthcare staff, and specifically nursing staff, have been at great risk of suffering global health alterations during the COVID-19 pandemic due to increased work stress, together with an increase in the fear of contagion (5-7). Notably, it has been documented that healthcare workers who previously suffered from symptoms of mental health disorders have aggravated these symptoms due to their personal and particular circumstances following the pandemic (6). In addition, it has also been reported that there are a number of risk factors that*

*are more commonly associated with these mental health disorders, notably female sex, younger age, longer hours of occupational exposure and greater fear of contracting the disease (8).*

*On the other hand, according to the study by Saragih et al (5), the most prevalent mental health disorder was post-traumatic stress disorder. In second place, they rank anxiety disorder, followed by episodes of depression. In contrast, the study by Huang et al. (7), places burnout as the first disorder in nursing professionals, followed by anxiety and post-traumatic stress disorders. However, these discrepancies allow us to deduce that depending on the context of assessment, the prevalence of the disorders may vary. Even so, it should be noted that regardless of the work or personal context assessed, there is clear evidence of the impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of nurses.*

*Despite open knowledge of the increase in mental health disorders in nursing staff, it is still considered necessary to carry out more studies to evaluate the guidelines to be followed in the treatment of mental disorders in the context of a pandemic, as well as in the guidelines for the prevention of alterations in the mental health status of nursing professionals, with the aim of providing greater resilience (5,9,10,11).*

### Conclusiones

La prevalencia de trastornos psicológicos tras la pandemia del COVID-19 ha aumentado notablemente en el personal de enfermería, especialmente en aquellos que presentaban ciertos síntomas previos y rasgos comunes. Los trastornos más frecuentes son el estrés posttraumático y los trastornos de ansiedad, y a pesar de su variación de prevalencia dependiendo del contexto, se concluye que se necesitan aumentar las medidas terapéuticas y preventivas para estos profesionales en el contexto de pandemia.

### Conclusions

*The prevalence of psychological disorders after the COVID-19 pandemic has increased markedly in nursing staff, especially in those with certain previous symptoms and common features. The most frequent disorders are post-traumatic stress and anxiety disorders, and despite their variation in prevalence depending on the context, it is concluded that there is a need to increase therapeutic and preventive measures for these professionals in the pandemic context.*

## Contribución de los autores

- JMP, CMPF y ABM:** Redacción de la Introducción
- JMP, CMPF y ABM:** Elaboración del apartado de Metodología o Material y Métodos
- JMP, CMPF y ABM:** Desarrollo y presentación de los Resultados
- JMP, CMPF y ABM:** Redacción y análisis de la Discusión
- JMP, CMPF y ABM:** Redacción y análisis de las Conclusiones
- JMP, CMPF y ABM:** Revisión crítica del manuscrito completo
- JMP, CMPF y ABM:** Supervisión general del estudio
- JMP, CMPF y ABM:** Participación en la selección de referencias bibliográficas.
- JMP, CMPF y ABM:** Revisión y aprobación final del documento antes de su envío

Los autores del actual estudio no presentan conflictos de intereses.

## Declaración de transparencia

Los autores del estudio aseguran que el contenido de este trabajo es original y no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

## Fuentes de financiación

Sin fuentes de financiación.

## Uso de la Inteligencia Artificial Generativa (IA)s

Los autores declaran que NO han utilizado alguna herramienta de inteligencia artificial generativa (IA) en la elaboración y/o redacción del manuscrito.

## Publicación

El presente trabajo ha sido presentando al **XII Congreso Internacional Virtual Iberoamericano de Enfermería** organizado por la empresa **FUNCIDEN-Fundación para la Investigación, Desarrollo y Cooperación de la enfermería**, que se ha celebrado desde el 07/05/2025 hasta el 14/05/2025 de forma virtual, presentado en formato PÓSTER.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez, Fabiola; Azkoul, Mejer; Rangel, Catherine; Sandía, Ignacio; Pinto, Stefany. Efectos de la pandemia por Covid-19 en la salud mental de los trabajadores sanitarios del estado de Mérida, Venezuela. Revista del Grupo de Investigación en Comunica-

- ción y Salud (GICOS) 2020; 5 (4): 77-78 <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/gicos/article/view/16623>
2. Juárez-García, Arturo; García Rivas, Javier; Arias Galicia, Luis Fernando; Merino Soto, César. Percepción de riesgo, efectos psicológicos y apoyo social en trabajadores sanitarios con pacientes con COVID-19 en México. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional (RBSO) 2024; 49 (7): 1-7 DOI: 10.1590/2317-6369/15722es2024v49e7
3. Ruiz-Frutos, Carlos; Gómez-Salgado, Juan. Efectos de la pandemia por COVID-19 en la salud mental de la población trabajadora. Archivo de Prevención de Riesgo Laborales. Asociación Catalana de Salud Laboral 2021; 24 (1): 6-11 <https://archivosdeprevencion.eu/index.php/aprl/article/view/110/60>
4. Huracaya-Victoria, Jeff. Consideraciones sobre la salud mental en la pandemia de COVID-19. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública 2020; 37 (2): 327-334 DOI: 10.17843/rpmesp.2020.372.5419
5. Saragih ID, Tonapa SI, Saragih IS, Advani S, Batubara SO, Suarilah I, et al. Global Prevalence of Mental Health Problems among healthcare workers during The Covid-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Nurs Stud Adv. 2021;121:104002. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104002
6. Hill JE, Harris C, Danielle L. C, Boland P, Doherty Alison J, Benedetto V, et al. The prevalence of mental health conditions in healthcare workers during and after a pandemic: Systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. 2022;78(6):1551-1573. DOI: 10.1111/jan.15175
7. Huang J, Huang ZT, Sun XC, Chen TT, Wu XT. Mental health status and related factors influencing healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2024;19(1):e0289454-4. DOI: 10.1371/journal.pone.0289454.
8. Saltanat Umbetkulova, Akbota Kanderzhanova, Foster F, Stolyarova V, Cobb-Zygadlo D. Mental Health Changes in Healthcare Workers DURING COVID-19 Pandemic: A Systematic REVIEW of Longitudinal Studies. Eval Health Prof. 2023;47(1):11-20. DOI: 10.1177/01632787231165076
9. García-Vivar C, Rodríguez-Matesanz I, San Martín-Rodríguez L, Soto-Ruiz N, Ferraz-Torres M, Escalada-Hernández P. Analysis of mental health effects among nurses working during the COVID -19 pandemic: A systematic review. J Psychiatr Ment Health Nurs. 2022;30(3):326-340. DOI: 10.1111/jpm.12880
10. Kunzler AM, Helmreich I, Chmitorz A, König J, Binder H, Wessa M, et al. Psychological Interventions to Foster Resilience in Healthcare Professionals. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7). DOI: 10.1002/14651858.CD012527
11. Pollock A, Campbell P, Cheyne J, Cowie J, Davis B, McCallum J, et al. Interventions to Support the Resilience and Mental Health of Frontline Health and Social Care Professionals during and after a Disease outbreak, Epidemic or pandemic: a Mixed Methods Systematic Review. Cochrane Database Syst Rev. 2020;11(11). DOI: 10.1002/14651858.CD013779

# HTLV-1: orígenes, descubrimiento y su impacto en la salud humana

DOI: 10.5281/zenodo.15828604

Gutiérrez-Payares, D. Rincón-Castillo, A. García-Espada, C.  
"HTLV-1: orígenes, descubrimiento y su impacto en la salud humana"  
SANUM 2025, 9(3) 50-54

## AUTORES

### Daniela Gutiérrez

Payares M.D- Egresada, Universidad Libre seccional Cali, Colombia. <https://orcid.org/0009-0005-2970-0531>

### Alejandro Rincón

Castillo- Egresado, Universidad Libre seccional Cali, Colombia. Alejandro Rincón Castillo (0009-0004-6850-9812) - ORCID

### Camilo García Espada

M.D- Egresado, Universidad Libre seccional Cali, Colombia. <https://orcid.org/0009-0006-2309-4865>

### Autor de correspondencia:

Camilo García Espada

 camilogarciaespada@gmail.com

### Tipo de artículo:

Artículo de revisión

### Sección:

Medicina General

**F. recepción:** 17-04-2025

**F. aceptación:** 12-06-2025

**DOI:** 10.5281/zenodo.15828604

## Resumen

El descubrimiento del virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1, por sus siglas en inglés: Human T-cell Lymphotropic Virus type 1) revolucionó la comprensión de los retrovirus y su vinculación con malignidades. A finales de los años 60, la identificación independiente de la transcriptasa inversa por Temin y Baltimore impulsó a Gallo y su equipo, en 1980, a descubrir este virus, estableciendo su relación con la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL, por sus siglas en inglés: Adult T-cell Leukemia/Lymphoma). Se realizó una revisión sistemática en bases de datos de alto prestigio (PubMed, Nature, Google Scholar) utilizando términos como "HTLV-1", "leucemia de células T", "Tax" y "HBZ". Se incluyeron estudios de los últimos 20 años, todos sometidos a revisión por pares, organizando la información en categorías temáticas: orígenes, descubrimiento, epidemiología, mecanismos patogénicos y expresiones virales. Los estudios confirman la asociación del HTLV-1 con la ATL, evidenciada mediante técnicas moleculares y casos clínicos.

La transmisión ocurre principalmente por lactancia materna, contacto sexual y productos sanguíneos contaminados. Las proteínas virales Tax y HBZ juegan roles críticos en la oncogénesis, promoviendo la inestabilidad genómica. El HTLV-1 constituye un desafío significativo para la salud pública, demandando actualizaciones continuas en la investigación. Comprender sus mecanismos patogénicos es esencial para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas, optimizando el manejo clínico y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

### Palabras clave:

Virus Linfotrópico de Células T Humanas tipo 1;  
Leucemia;  
Retroviridae;  
Transcriptasa inversa;  
Oncogénesis.

# HTLV-1: origins, discovery, and its impact on human health

## Abstract

The discovery of Human T-cell Lymphotropic Virus type 1 (HTLV-1) revolutionized the understanding of retroviruses and their association with malignancies. In the late 1960s, the independent identification of reverse transcriptase by Temin and Baltimore prompted Gallo and his team, in 1980, to discover this virus, establishing its relationship with Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL). A systematic review was conducted using high-prestige databases (PubMed, Nature, Google Scholar) with search terms such as "HTLV-1," "T-cell leukemia," "Tax," and "HBZ." Studies from the past 20 years, all peer-reviewed, were included, and the information was organized into thematic categories: origins, discovery, epidemiology, pathogenic mechanisms, and viral expression. The studies confirm the association of HTLV-1 with ATL, as evidenced by molecular techniques and clinical cases.

Transmission occurs primarily through breastfeeding, sexual contact, and contaminated blood products. The viral proteins Tax and HBZ play critical roles in oncogenesis by promoting genomic instability. HTLV-1 represents a significant public health challenge, demanding continuous updates in research. Understanding its pathogenic mechanisms is essential for developing preventive and therapeutic strategies, optimizing clinical management, and improving patients' quality of life.

### Key words:

Human T lymphotropic virus 1;  
Leukemia;  
Retroviridae;  
RNA-Directed DNA Polymerase;  
Carcinogenesis.

### Introducción

El descubrimiento del virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1, por sus siglas en inglés: Human T-cell Lymphotropic Virus type 1) marcó un antes y un después en la comprensión de la relación entre los retrovirus y ciertas malignidades. A finales de la década de 1960, Howard Temin y David Baltimore identificaron de manera independiente la transcriptasa inversa, enzima esencial para la replicación retroviral, lo que les valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1975. Este hallazgo abrió el camino para que Robert C. Gallo y su equipo del Instituto Nacional del Cáncer exploraran el universo de los retrovirus humanos, descubriendo en el proceso el factor de crecimiento de células T, posteriormente conocido como interleucina-2, pieza clave en la regulación de la respuesta inmune. Así se sentaron las bases para identificar al HTLV-1 como el agente etiológico de la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL, por sus siglas en inglés: Adult T-cell Leukemia/Lymphoma) (1,2).

En 1980, Gallo y sus colaboradores investigaron linfocitos periféricos de pacientes con micosis fungoides y linfoma cutáneo de células T, permitiendo la observación, mediante microscopía electrónica, de partículas virales con características morfológicas únicas. Los análisis demostraron que la transcriptasa inversa del nuevo retrovirus difería notablemente de las polimerasas celulares y de otras enzimas retrovirales, confirmando así su singularidad. Para 1981, el aislamiento de un virus similar en un paciente con síndrome de Sézary consolidó su vínculo con diversas malignidades de células T y dio origen a la denominación de HTLV-1 (1,3).

### Resultados

La conexión entre el HTLV-1 y la ATL se consolidó a principios de los años ochenta, especialmente al identificarse una forma peculiar de leucemia T en el sur de Japón. La morfología característica de las células malignas y la distribución demográfica de los pacientes llevaron a una nueva clasificación, que, mediante técnicas moleculares, confirmó la similitud entre los ARN virales y las células leucémicas, estableciendo al HTLV-1 como el factor etiológico de la ATL (1,3,4).

El mecanismo de transmisión del HTLV-1 es tan selectivo como intrigante, pues requiere la transferencia de células infectadas para propagarse. Entre las principales rutas destacan la lactancia materna, el contacto sexual y el uso de productos sanguíneos

contaminados, lo que explica su distribución geográfica en regiones como el suroeste de Japón, el África subsahariana, el Caribe y partes del Medio Oriente. Es relevante que, pese a la alta prevalencia de la infección, solo entre el 3 y el 5% de los portadores desarrollan ATL tras un prolongado período de latencia, lo que evidencia la complejidad de su patogenicidad (1,4,5).

Más allá de la ATL, el HTLV-1 está implicado en otras condiciones debilitantes, como la paraparesia espástica tropical y la mielopatía asociada, demostrando un impacto multifacético en la salud pública (2,4). A nivel molecular, el virus codifica, además de las proteínas estructurales Gag, Pol y Env, seis proteínas accesorias, entre las que destacan Tax y HBZ. Tax actúa como un potente activador de la transcripción viral y promueve la inestabilidad genómica, mientras que HBZ resulta crucial para la persistencia de la infección y el mantenimiento de la oncogénesis, antagonizando en parte las funciones de Tax. Estudios recientes han demostrado que mutaciones en genes relacionados con la señalización de las células T y con el factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de células B activadas (NF- $\kappa$ B, por sus siglas en inglés: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) pueden jugar un papel fundamental en el desarrollo de la ATL, evidenciando la interacción compleja –casi dramática– entre estas dos proteínas (2,6,7).

La transmisión del virus, que se produce principalmente mediante el intercambio de células infectadas –ya sea a través de la lactancia, relaciones sexuales o transfusiones–, se acompaña de una expansión clonal progresiva de células T infectadas. Este aumento en la carga de ADN proviral es un factor precursor clave en el desarrollo de la ATL, siendo la inestabilidad genómica, impulsada en parte por Tax a través de la interferencia en la reparación del ADN y en los procesos mitóticos, una característica distintiva de esta enfermedad. Investigaciones recientes han mostrado que Tax puede secuestrar mediadores críticos de la reparación del ADN, como la ligasa de ubiquitina E3 RNF8, lo que refuerza la hipótesis de una colaboración sinérgica entre Tax y HBZ en la promoción de la oncogénesis y abre nuevas vías para estrategias terapéuticas innovadoras (3,6,8,9).

La complejidad del HTLV-1 se plasma también en diversos casos clínicos que ilustran su variabilidad. En un paciente asintomático de 50 años, detectado mediante exámenes de rutina, la alta carga viral anticipó la progresión a ATL tras 10 años, evidenciándose la pérdida de expresión de Tax en las células tumorales (1-9). De manera similar, se han documentado casos en mujeres de 45 años y en adolescentes de 16 años, donde la manifestación neurológica y el deterioro

progresivo evidencian la persistencia y la resistencia a tratamientos, en muchos casos vinculados a la alta expresión de HBZ. Incluso en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la complejidad del manejo terapéutico se hace patente, resultando en pronósticos desafortunados (1-9).

En síntesis, el HTLV-1 representa un desafío significativo para la salud pública, no solo por su asociación con la ATL, sino también por su capacidad de inducir condiciones neurológicas y crónicas que afectan la calidad de vida. La minuciosa interacción entre las proteínas virales Tax y HBZ, junto con la diversidad en las rutas de transmisión, exige un enfoque multidisciplinario que combine la investigación molecular con estrategias de prevención y educación en salud. Al igual que un buen café despierta la mente, la constante actualización y profundización en el estudio del HTLV-1 nos impulsa a buscar soluciones innovadoras para una detección temprana y un manejo efectivo de sus complicaciones. La integración de estos conocimientos, respaldados por estudios rigurosos y actualizados, es esencial para mejorar las estrategias de salud pública y ofrecer mejores perspectivas a los pacientes, de forma similar a la búsqueda activa de infección por VIH mediante tamizaje poblacional (2,4,6,7,9)

## Discusión

La discusión se centra en la consolidación de la asociación entre el HTLV-1 y la ATL, evidenciada mediante estudios moleculares y casos clínicos. La expresión de las proteínas virales Tax y HBZ, fundamentales en la promoción de la inestabilidad genómica y la oncogénesis, resalta la complejidad de la patogenia. La transmisión del virus, ocurrida principalmente a través de lactancia, contacto sexual y productos sanguíneos contaminados, contribuye a la expansión clonal de células T infectadas. La variabilidad en la presentación, desde pacientes asintomáticos hasta individuos con síntomas neurológicos o inmunocomprometidos, subraya la necesidad de enfoques multidisciplinarios y estrategias integradas en salud pública.

## Discussion

*The discussion focuses on the consolidation of the association between HTLV-1 and ATL, as evidenced by molecular studies and clinical cases. The expression of the viral proteins Tax and HBZ,*

*which are key in promoting genomic instability and oncogenesis, highlights the complexity of the pathogenesis. Viral transmission, which occurs primarily through breastfeeding, sexual contact, and contaminated blood products, contributes to the clonal expansion of infected T cells. The variability in clinical presentation—from asymptomatic patients to individuals with neurological symptoms or immunocompromised conditions—underscores the need for multidisciplinary approaches and integrated public health strategies.*

## Conclusión

La conclusión destaca que el HTLV-1 constituye un desafío significativo para la salud pública. Su asociación con la ATL, demostrada mediante técnicas moleculares y evidencia clínica, subraya la importancia de comprender sus mecanismos patogénicos. La interacción entre Tax y HBZ y la transmisión selectiva del virus exigen estrategias preventivas y terapéuticas innovadoras. La diversidad de manifestaciones, desde casos asintomáticos hasta infecciones en pacientes inmunocomprometidos, enfatiza la necesidad de enfoques multidisciplinarios. La continua actualización y profundización en la investigación son esenciales para optimizar el manejo clínico y mejorar la calidad de vida de los afectados, promoviendo intervenciones de salud pública integrales.

## Conclusion

*The conclusion highlights that HTLV-1 represents a significant public health challenge. Its association with ATL, demonstrated through molecular techniques and clinical evidence, underscores the importance of understanding its pathogenic mechanisms. The interaction between Tax and HBZ, along with the selective transmission of the virus, calls for innovative preventive and therapeutic strategies. The diversity of manifestations—from asymptomatic cases to infections in immunocompromised patients—emphasizes the need for multidisciplinary approaches. Ongoing updates and in-depth research are essential to optimize clinical management and improve the quality of life of affected individuals, while promoting comprehensive public health interventions.*

### Publicación

Este artículo no ha sido presentado en forma de comunicación oral o escrita en ningún congreso o jornada científica.

### Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

### Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

### Declaración sobre inteligencia artificial generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

### Declaración de contribuciones de autoría

**DGP:** Investigación histórica sobre el origen del HTLV-1, redacción del borrador inicial, análisis de fuentes bibliográficas, estructuración narrativa del manuscrito, revisión crítica del enfoque virológico.

**ARC:** Curación de datos, integración de literatura sobre impacto clínico, contextualización epidemiológica, apoyo en redacción de secciones sobre transmisión y patogénesis, edición preliminar del manuscrito.

**CGE:** Conceptualización del tema, supervisión general del artículo, validación científica de contenido, revisión final y edición técnica, análisis de implicaciones en salud pública y enfermedades asociadas al HTLV-1.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tran NT. Human T lymphotropic virus type 1 and adult T cell leukemia/lymphoma. *Pathology Outlines*. 2022 Jul 18. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/ccnprimer/HTLV1andATL.html>.
2. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. *Oncogene*. 2011 Mar 24;30(12):1379-89. doi: 10.1038/onc.2010.537. Epub 2010 Nov 29. PMID: 21119600; PMCID: PMC3413891.
3. Qin J, Liu J, Axiotis CA. Cytological diagnosis of adult T-cell leukemia/lymphoma in sputum. *Diagn Cytopathol*. 2016 May;44(5):416-8. doi: 10.1002/dc.23431. Epub 2016 Mar 12. PMID: 26972585.
4. Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma-A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses*. 2016 Jun 16;8(6):161. doi: 10.3390/v8060161. PMID: 27322308; PMCID: PMC4926181.
5. Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma-A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses*. 2016 Jun 16;8(6):161. doi: 10.3390/v8060161. PMID: 27322308; PMCID: PMC4926181.
6. Bryan ES, Tadi P. Human T-Cell Lymphotropic Virus. [Updated 2023 Jul 4]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560825/>
7. Basharat A, Anwar MY, Sulh M, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Adult T-cell Leukemia/Lymphoma in a Patient Previously Treated for Strongyloidiasis. *Cureus*. 2023 Oct 18;15(10):e47283. doi: 10.7759/cureus.47283. PMID: 38021878; PMCID: PMC10656113.
8. Agapé P, Copin MC, Cavois M, Panelatti G, Plumelle Y, Ossondo-Landeau M, Quist D, Grossat N, Gosselein B, Fenaux P, Wattel E. Implication of HTLV-I infection, strongyloidiasis, and P53 overexpression in the development, response to treatment, and evolution of non-Hodgkin's lymphomas in an endemic area (Martinique, French West Indies). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999 Apr 1;20(4):394-402. doi: 10.1097/00042560-199904010-00011. PMID: 10096585.
9. Altaf F, Qureshi ZA, Moore S, Golek TM, Chawala A. A Textbook Case of Human T-lymphotropic Virus-1 (HTLV-1)-Induced Adult T-cell Leukemia Treated With Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, and Prednisone/Prednisolone (CHOP). *Cureus*. 2023 Nov 21;15(11):e49169. doi: 10.7759/cureus.49169. PMID: 38024023; PMCID: PMC10660912.

# Nueva web revista científica SANUM

Como nuevo avance en el proceso de modernización de la revista científica SANUM y como elemento esencial de su proceso de indexación en bases de datos internacionales, nace una nueva WEB de la REVISTA, que puede consultarse desde cualquier ordenador o dispositivo móvil.

## New web scientific magazine SANUM

As a new advance in the modernization process of the scientific magazine SANUM and as an essential element of its indexing process in international databases, a new WEB of the MAGAZINE is born, which can be consulted from any computer or mobile device.



¡AVANZANDO  
CON LA REVISTA  
CIENTIFICA  
SANUM!

# Luz roja de bajo nivel como tratamiento de fisioterapia coadyuvante para el control de la miopía en niños. Revisión sistemática

DOI: 10.5281/zenodo.15808803

Sánchez-Lozano, J. Martínez-Pizarro, S.

*“Luz roja de bajo nivel como tratamiento de fisioterapia coadyuvante para el control de la miopía en niños. Revisión sistemática”*

SANUM 2025, 9(3) 56-65

## Resumen

**Introducción:** La miopía es una anomalía refractiva, debido principalmente a un aumento de la longitud axial del globo ocular. La incidencia actualmente es del 20-30% y se estima que llegue al 50% de la población en el año 2050. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura sobre la eficacia de la luz roja de bajo nivel como tratamiento de fisioterapia adyuvante para el control de la miopía en niños.

**Método:** Se realizó una revisión siguiendo la normativa PRISMA. Se consultaron las bases de datos de PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECs, CENTRAL, SciELO, y WOS. Se utilizó la herramienta Cochrane para valorar el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia se evaluó GRADE

**Resultados:** La terapia con luz roja de bajo nivel fue eficaz y segura en el tratamiento de la miopía. La muestra total fue de 1.017 niños con miopía. La frecuencia en la aplicación de la terapia fue de 3 minutos dos veces al día, 5-7 días en semana. La duración total osciló entre 6 y 24 meses. Todos los estudios mostraron seguridad y buena tolerabilidad.

**Conclusiones:** La terapia con luz roja de bajo nivel previene, controla y desacelera la progresión de la miopía, con buena aceptabilidad por parte del usuario. También puede tener la capacidad de mejorar la función acomodativa. Es segura y no se ha descrito ningún daño funcional o estructural.

### Palabras clave:

Terapia de luz roja;  
Miopía;  
Niño;  
Tratamiento;  
Revisión.

### AUTORES

**Jesús Sánchez Lozano.**  
Fisioterapeuta. Centro de fisioterapia Fisalde. Guadix. Granada. España.

**Sandra Martínez Pizarro.**  
Enfermera. Distrito sanitario Nordeste de Granada. España.

**Autora de correspondencia:**  
Sandra Martínez Pizarro

✉ [mpsandrita@hotmail.com](mailto:mpsandrita@hotmail.com)

**Tipo de artículo:**  
Artículo de revisión

**Sección:**  
Fisioterapia

**F. recepción:** 10-04-2025

**F. aceptación:** 09-06-2025

**DOI:** 10.5281/zenodo.15808803

# Low-level red light as an adjunctive physiotherapy treatment for the control of myopia in children. A systematic review

## Abstract

**Introduction:** Myopia is a refractive anomaly primarily caused by an increase in the axial length of the eyeball. The incidence is currently 20-30% and is estimated to reach 50% of the population by 2050. The objective of this paper is to review the literature on the efficacy of low-level red light as an adjuvant physical therapy treatment for the control of myopia in children.

**Method:** A review was carried out following the PRISMA regulations. The PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECs, CENTRAL, SciELO, and WOS databases were consulted. The Cochrane tool was used to assess the risk of bias and the quality of the evidence was assessed GRADE.

**Results:** Low-level red light therapy was effective and safe in the treatment of myopia. The total sample was 1,017 children with myopia. The frequency in the application of the therapy was 3 minutes twice a day, 5-7 days a week. The total duration ranged from 6 to 24 months. All studies showed safety and good tolerability.

**Conclusions:** Low-level red light therapy prevents, controls, and slows the progression of myopia, with good user acceptability. It may also have the ability to improve accommodative function. It is safe and no functional or structural damage has been described.

### Key words:

Red light, Phototherapy;  
Myopia;  
Child;  
Treatment;  
Review.

## Introducción

La miopía es una anomalía refractiva, debido principalmente a un aumento de la longitud axial del globo ocular. En esta enfermedad los rayos de luz paralelos convergen en un punto focal situado delante de la retina, en lugar de converger en la misma retina. Un individuo con miopía presenta dificultades para enfocar de forma adecuada los objetos, lo que genera un déficit de agudeza visual (1, 2).

Los síntomas de la miopía suelen presentarse desde la infancia y pueden aumentar con el paso del tiempo al producirse cambios en la graduación asociados al crecimiento. Está causada por factores de riesgo ambientales y genéticos. La miopía puede dar lugar a una serie de complicaciones, entre las que se encuentran el desprendimiento de retina, neovascularización de la retina, cataratas precoces y glaucoma (3,4).

La miopía está aumentando en todo el mundo con la aparición de una epidemia global creciente. La incidencia de la miopía hace cincuenta años, era del 10-15%, actualmente esta cifra ha aumentado al 20-30% y se estima que llegue al 50% de la población en el año 2050. Por tanto, la mitad de la población mundial será miope para 2050 a menos que se desarrollen nuevas estrategias para combatirla. La prevalencia en niños también ha aumentado significativamente, alcanzando en 2021, una tasa del 19,7% (5,6).

Actualmente las intervenciones están dirigidas a reducir la miopía en la infancia e incluyen consideraciones ambientales, anteojos, lentes de contacto y agentes farmacológicos. Sin embargo, en los últimos se ha propuesto el uso de la luz roja de bajo nivel para controlar la miopía (7).

La terapia de luz roja de bajo nivel, es un tratamiento que emite fotones profundamente en el cuerpo para proporcionar una serie de beneficios para la salud. Por lo general, se presenta en forma de paneles de luz que cubren todo el cuerpo o áreas de tratamiento localizadas. La luz roja es absorbida por las células del organismo, estimula múltiples funciones celulares que pueden promover la regeneración de los tejidos. Su mecanismo está basado en la capacidad de la luz roja para activar las mitocondrias en las células (8).

## Objetivo

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura científica disponible sobre la eficacia de la luz roja de bajo nivel como tratamiento de

fisioterapia adyuvante para el control de la miopía en niños.

Objetivos secundarios:

- Determinar el protocolo del tratamiento.
- Establecer la frecuencia y sesiones necesarias.
- Analizar su seguridad.

## Metodología

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis). En este trabajo se ha usado la declaración PRISMA 2020 y una lista de verificación con 27 ítems (9).

La búsqueda de los estudios se ha realizado por medio de búsquedas electrónicas en diferentes bases de datos. La principal base de datos utilizada ha sido PubMed, a través de la plataforma National Library of Medicine. Además de ello, se consultó Lilacs e IBECs a través de la plataforma Biblioteca Virtual en Salud; CENTRAL, a través de la plataforma Cochrane Library; Academic Search Complete, PsycINFO, Cinahl y SPORTDiscus, a través de la plataforma EBSCO Host; WOS Core y SciELO, a través de la Web of Science y PEDROS con el fin de identificar un mayor número de referencias.

La estrategia de búsqueda está basada en la siguiente estrategia PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study) (10):

- P (paciente): niños con miopía.
- I (Intervención): luz roja de bajo nivel.
- C (Intervención de comparación): No procede.
- O (Resultados): eficacia.
- S (Estudios): Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

La estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fue realizada mediante una combinación de términos incluidos en el tesoro en inglés, términos MeSH (Medical Subject Headings) junto con términos libres (términos TW). Además, también se utilizó el término truncado "Random\*" para tratar de localizar aquellos estudios que fueron ensayos clínicos aleatorizados. Todos los términos fueron combinados con los operadores booleanos "AND" y "OR".

Se incluyeron exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados publicados en revistas nacionales e internacionales de revisión por pares (peer-review) en

los cuales se evaluó la eficacia de la luz roja de bajo nivel para controlar la miopía en niños.

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó de forma individual utilizando la herramienta propuesta por el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Esta herramienta se encuentra compuesta por 6 dominios específicos, que pueden ser valorados como alto, medio o bajo riesgo de sesgo. Los dominios evaluados mediante esta herramienta son: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de desgaste, sesgo de notificación y otros sesgos (11).

La calidad de la evidencia se valoró a través del sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). El sistema GRADE evalúa la calidad de la evidencia en función de hasta qué punto los usuarios pueden estar seguros de que el efecto reportado refleja el elemento que se está evaluando. La evaluación de la calidad de la evidencia incluye el riesgo de sesgo de los

estudios, la inconsistencia, la imprecisión, el sesgo de publicación, los resultados indirectos y otros factores que puedan influir en la calidad de la evidencia. Para sintetizar esta información, se desarrollan tablas de resumen de hallazgos (12).

## Resultados

Del total de bases de datos consultadas, se obtuvo un total de 81 estudios. Tras la eliminación de los duplicados con el programa Rayyan QCRI (13), se procedió a la lectura del título y del resumen de 31, donde, un total de 18 ensayos cumplieron los criterios de inclusión. Tras realizar una lectura del texto completo de dichos estudios, se excluyeron 12 debido a que no cumplieron los criterios específicos de selección. Finalmente, un total de 6 ensayos formaron parte de esta revisión sistemática (véase figura 1: diagrama de flujo).

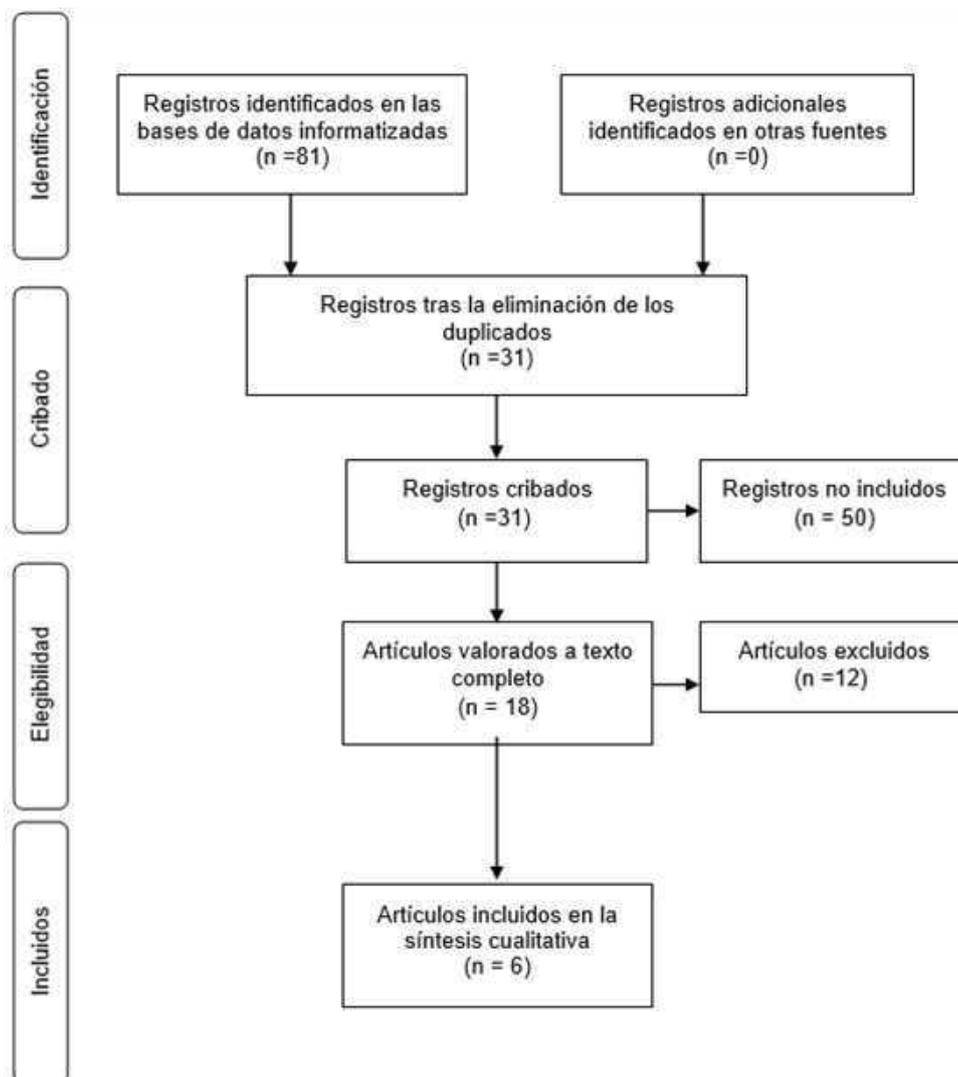


Figura 1: Diagrama de flujo.

Se han revisado un total de seis artículos. Todos los estudios incluidos en esta revisión fueron de tipo ensayo clínico controlado aleatorizado (100%). El periodo de publicación abarcó desde el año 2022 hasta el año 2023.

Respecto al país en que fueron realizados, el 100% fueron llevados a cabo en China. Las revistas

en las que fueron publicados fueron diversas entre las que se encuentran: ``Clin Exp Ophthalmol``,

``Ophthalmology``, ``Transl Vis Sci Technol``, ``Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol``, y ``JAMA Netw Open`` (véase tabla 1).

**TABLA 1**  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO**

Autor	Año	Revista	País	Diseño
Xiong R (14)	2022	Clin Exp Ophthalmol	China	ECA
Jiang Y (15)	2022	Ophthalmology	China	ECA
Chen Y (16)	2022	Transl Vis Sci Technol	China	ECA
Dong J (17)	2023	Ophthalmology	China	ECA
Chen H (18)	2023	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	China	ECA
He X (19)	2023	JAMA Netw Open	China	ECA

ECA: ensayo clínico aleatorizado y controlado. Fuente: Elaboración propia.

Respecto a las intervenciones realizadas en todos los ensayos clínicos se llevó a cabo la terapia con luz roja de bajo nivel en el grupo experimental. En el grupo control se llevó a cabo terapia simulada, excepto en el estudio de Dong J et al (17), en el cuál se comparó con el colirio de atropina al 0,01%.

La muestra total fue de 1.017 niños con miopía. El ensayo clínico con mayor número de muestra fue el de He X et al (19) con 278 pacientes y el de menor muestra el de Chen Y et al (16) con solamente 62 participantes.

La frecuencia en la aplicación de la terapia de luz roja de bajo nivel fue de 3 minutos dos veces al día, 5 días en semana, excepto en el estudio de Chen Y et al (16) que fueron 7 días a la semana, y en el ensayo de Chen H et al (18) no se especifica. La duración total osciló entre 6 y 24 meses. Todos los estudios mostraron seguridad, tolerabilidad y no se produjeron importantes daños estructurales en los pacientes, aunque si se observó un efecto rebote modesto tras dejar el tratamiento (véase tabla 2).

A continuación, se exponen los principales resultados encontrados en orden cronológico:

En el estudio de Xiong R et al realizado en 2022 se evaluó la eficacia y la seguridad a largo plazo de

la terapia continua y repetida de luz roja de bajo nivel (RLRL) en el control de la miopía durante 2 años, y el posible efecto de rebote después de la interrupción del tratamiento. La terapia se proporcionó mediante un dispositivo de luz de escritorio doméstico que emitía luz roja de 650 nm y se administró durante 3 minutos a la vez, dos veces al día y 5 días a la semana. Se midieron los cambios en la longitud axial (AL) y la refracción de equivalencia esférica ciclopléjica (SER). Participaron 199 niños, que se dividieron en cuatro grupos. Los resultados mostraron que la terapia continua con luz roja de bajo nivel mantuvo una eficacia y seguridad prometedoras en la desaceleración de la progresión de la miopía durante 2 años. Se observó un modesto efecto de rebote después de la interrupción del tratamiento (14).

En el ensayo clínico de Jiang Y et al realizado en 2022 se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento repetido con luz roja de bajo nivel para el control de la miopía en niños. Doscientos sesenta y cuatro niños de 8 a 13 años de edad formaron parte del estudio. Los niños fueron asignados al azar al grupo de intervención (tratamiento RLRL más anteojos monofocales [SVS]) y al grupo control (SVS). El tratamiento RLRL fue proporcionado por un dispositivo de terapia de luz de escritorio que emite luz roja

TABLA 2  
CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN

Autor	Intervención	Muestra	Frecuencia	Duración	Resultados
Xiong R (14)	Terapia continua y repetida de luz roja de bajo nivel en el control de la miopía versus grupo control.	199	3 minutos dos veces al día, 5 días en semana.	24 meses	La terapia fue eficaz y segura en la desaceleración de la progresión de la miopía durante 2 años. Se observó un modesto efecto de rebote después de la interrupción del tratamiento.
Jiang Y (15)	Terapia de luz roja de bajo nivel con anteojos monofocales versus grupo control	264	3 minutos por sesión, dos veces al día con un intervalo mínimo de 4 horas, 5 días a la semana.	12 meses	La terapia controló la miopía en niños con buena aceptabilidad por parte del usuario y sin daño funcional o estructural documentado.
Chen Y (16)	Terapia de luz roja de bajo nivel versus colirio de atropina al 0,01 %	62	3 minutos por sesión, dos veces al día, 7 días a la semana.	12 meses	La terapia de luz roja fue más eficaz para controlar la progresión de la miopía que el colirio de atropina al 0,01 %.
Dong J (17)	Terapia de luz roja de bajo nivel al 100% frente a terapia de luz roja simulada al 10%.	112	3 minutos por sesión, dos veces al día con un intervalo mínimo de 4 horas, 5 días a la semana.	6 meses	La terapia al 100 % redujo la progresión de la miopía. El tratamiento fue bien tolerado sin efectos adversos relacionados con el tratamiento.
Chen H (18)	Terapia de luz roja de bajo nivel con anteojos monofocales	102	No se especifica	12 meses	La terapia es efectiva para prevenir y controlar la miopía, y también puede tener la capacidad de mejorar la función acomodativa. Puede haber un ligero rebote miope después de su cese.
He X (19)	Terapia continua y repetida de luz roja de bajo nivel en el control de la miopía versus grupo control.	278	3 minutos dos veces al día, 5 días en semana.	12 meses	La terapia fue una intervención eficaz y segura para la prevención de la miopía, con buena aceptabilidad por parte del usuario y una reducción de hasta el 54,1 % en la miopía incidente.

Fuente: Elaboración propia.

de 650 nm de longitud de onda con un nivel de iluminación de aproximadamente 1600 lux y una potencia de 0,29 mW. EL tratameinto se administró en casa bajo la supervisión de los padres durante 3 minutos por sesión, dos veces al día con un intervalo mínimo de 4 horas, 5 días a la semana. Entre 264 participantes aleatorizados, 246 niños (93,2 %) se incluyeron en el análisis (117 en el grupo RLRL y 129 en el grupo

SVS). El alargamiento axial ajustado de 12 meses y la progresión SER fueron 0,13 mm (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,09-0,17 mm) y - 0,20 D (IC del 95%, 0,29 a -0,11 D) para el tratamiento con RLRL y 0,38 mm (95% IC, 0,34-0,42 mm) y -0,79 D (95% IC, -0,88 a -0,69 D) para el tratamiento SVS. Las diferencias en el alargamiento axial y la progresión SER fueron 0,26 mm (IC 95%, 0,20-0,31 mm) y -0,59D (IC

95%, -0,72 a -0,46 D) entre los grupos RLRL y SVS. No se observaron eventos adversos graves (pérdida de visión repentina  $\geq 2$  líneas o escotoma), pérdida visual funcional indicada por BCVA o daño estructural. La terapia repetida con luz roja de bajo nivel es un tratamiento alternativo prometedor para el control de la miopía en niños con buena aceptabilidad por parte del usuario y sin daño funcional o estructural documentado (15).

En el estudio de Chen Y et al realizado en 2022 se comparó la eficacia del tratamiento entre la terapia repetida de luz roja de bajo nivel (RLRL) y el colirio de atropina al 0,01 % para el control de la miopía. Se realizó un ensayo controlado aleatorizado, y enmascarado en niños de 7 a 15 años con refracción equivalente esférica (SER) ciclopléjica  $\leq -1.00$  dioptría (D) y astigmatismo  $\leq 2.50$  D. Los participantes fueron asignados al azar a la grupo RLRL o atropina en dosis baja (LDA, colirio de atropina al 0,01%) y se realizó un seguimiento de 1, 3, 6 y 12 meses. El tratamiento RLRL fue proporcionado por un dispositivo de terapia de luz de escritorio que emite luz roja de 650 nm. El resultado primario fue el cambio en la longitud axial (AL), y el resultado secundario fue el cambio en SER. 62 niños fueron aleatorizados a cada grupo (31 en el grupo RLRL, 31 en el grupo LDA). El cambio medio de 1 año en AL fue de 0,08 mm (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,03-0,14) en el grupo de RLRL y de 0,33 mm (IC del 95%, 0,27-0,38) en el grupo de LDA, con una diferencia media (MD) de -0,24 mm (IC del 95%, -0,32 a -0,17;  $P < 0,001$ ). El cambio de 1 año en SER fue -0,03 D (IC del 95%, -0,01 a -0,08) en el grupo RLRL y -0,60 D (IC del 9 %, -0,7 a -0,48) en el grupo LDA (DM = 0,57 D ; IC 95%, 0,40-0,73;  $P < 0,001$ ). La progresión de AL  $< 0,1$  mm fue del 53,2 % y del 9,7 % ( $P < 0,001$ ) en los grupos RLRL y LDA, respectivamente. Para AL  $\geq 0,36$  mm, la progresión fue del 9,7 % y del 50,0 % ( $P < 0,001$ ) en los grupos RLRL y LDA, respectivamente. En este estudio, RLRL fue más eficaz para controlar la AL y la progresión de la miopía durante 12 meses de uso en comparación con el colirio de atropina al 0,01 % (16).

En la investigación de Dong J et al se evaluó la eficacia y la seguridad de la terapia RLRL para controlar la progresión de la miopía en comparación con un dispositivo simulado con solo el 10 % de la potencia original. Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado. Un total de 112 niños chinos de 7 a 12 años con miopía de al menos -0,50 dioptrías (D), astigmatismo de 1,50 D o menos y anisometropía de 1,50 D o menos. Los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 al grupo RLRL o al grupo de control del dispositivo simulado, siguiendo un programa de 3 minutos por sesión, dos veces al día, con un intervalo entre sesiones de al menos 4 horas. La terapia RLRL fue proporcionada por un dispositivo de terapia de

luz roja de escritorio y se administró en el hogar. El dispositivo falso era el mismo dispositivo pero con solo el 10% de la potencia del dispositivo original. La refracción ciclopléjica y la longitud axial (LA) se midieron al inicio y a los 6 meses. El cambio medio de SER durante 6 meses fue de  $0,06 \pm 0,30$  D en el grupo RLRL y  $-0,11 \pm 0,33$  D en el grupo de control del dispositivo simulado ( $P = 0,003$ ), con aumentos medios respectivos en AL de  $0,02 \pm 0,11$  mm y  $0,13 \pm 0,10$  mm ( $P < 0,001$ ). En los modelos GEE multivariados, los niños del grupo RLRL mostraron menos progresión de la miopía y alargamiento axial que los del grupo de control del dispositivo simulado. No se informaron eventos adversos relacionados con el tratamiento. En niños miopes, la terapia RLRL con una potencia del 100 % redujo significativamente la progresión de la miopía durante 6 meses en comparación con los tratados con un dispositivo simulado con una potencia original del 10 %. El tratamiento con RLRL fue bien tolerado sin efectos adversos relacionados con el tratamiento (17).

En el estudio de Chen H et al realizado en 2023 se investigó el efecto de la terapia de luz roja de baja intensidad en el control de la miopía y la respuesta después de su cese. Ciento dos niños de 6 a 13 años con miopía se incluyeron en el grupo LRL ( $n = 51$ ) y el grupo de anteojos de un solo foco (SFS) ( $n = 51$ ). En el grupo LRL, los sujetos usaron SFS y recibieron terapia LRL proporcionada por un dispositivo láser que emitía luz roja de 635 nm y una potencia de  $0,35 \pm 0,02$  mW. Un año después del ensayo de control, la terapia con LRL se detuvo durante 3 meses. El alargamiento de AL y la progresión miópica fueron de 0,01 mm (IC del 95%: - 0,05 a 0,07 mm) y 0,05 D (IC del 95%: - 0,08 a 0,19 D) en el grupo LRL, que fueron inferiores a 0,39 mm (IC del 95 % : 0,33 a 0,45 mm) y - 0,64 D (IC del 95%: - 0,78 a - 0,51 D) en el grupo SFS ( $p < 0,05$ ). El cambio de SFCT en el grupo LRL fue mayor que en el grupo SFS ( $p < 0,05$ ). La respuesta acomodativa y la acomodación relativa positiva en el grupo LRL fueron más negativas que las del grupo SFS ( $p < 0,05$ ). Los resultados mostraron que LRL es una medida efectiva para prevenir y controlar la miopía, y también puede tener la capacidad de mejorar la función acomodativa. Puede haber un ligero rebote miope después de su cese (18).

En el ensayo clínico de He X et al realizado en 2023 se estudió la eficacia y la seguridad de una intervención repetida de luz roja de bajo nivel (RLRL) para prevenir la miopía incidente en niños con pre-miopia. Este fue un ensayo clínico aleatorio de 12 meses. Un total de 278 niños fueron asignados al azar a 2 grupos. Los niños del grupo de intervención recibieron terapia RLRL dos veces al día, 5 días a la semana, y cada sesión duró 3 minutos. La intervención se realizó en la escuela durante semestres y en el hogar durante las vacaciones de invierno y verano.

Los niños del grupo de control continuaron con sus actividades habituales. Había 139 niños en el grupo de intervención y 139 niños en el grupo control. La incidencia de miopía a los 12 meses fue del 40,8 % (49 de 120) en el grupo de intervención y del 61,3 % (68 de 111) en el grupo de control, una reducción relativa de la incidencia del 33,4 %. La intervención RLRL redujo significativamente los cambios miopes en términos de longitud axial y SER en comparación con el grupo de control (longitud axial media [DE], 0,30 [0,27] mm frente a 0,47 [0,25] mm; diferencia, 0,17 mm [IC del 95%, 0,11 -0,23 mm]; media [DE] SER, -0,35 [0,54] D frente a -0,76 [0,60] D; diferencia, -0,41 D [IC del 95 %, -0,56 a -0,26 D]). No se observó agudeza visual ni daño estructural en las tomografías de coherencia óptica en el grupo de intervención. En este ensayo clínico aleatorizado, la terapia RLRL fue una intervención novedosa y eficaz para la prevención de la miopía, con buena aceptabilidad por parte del usuario y una reducción de hasta el 54,1 % en la miopía incidente en 12 meses (19).

## Discusión

Las limitaciones de este trabajo han sido producidas a causa de las estrategias de búsqueda que se han optado para la realización de esta revisión bibliográfica, como por ejemplo el idioma (español e inglés) se asume que se han podido perder artículos relevantes para el objetivo del trabajo. Sin embargo, se ha utilizado los tesauros adecuados mediante en su búsqueda en las bases de datos. Además, cabe destacar que no se ha tenido acceso a alguno de los artículos que se habían seleccionado en un principio, por no encontrarse el texto completo disponible, por lo que, de esta forma se reduce el número de artículos escogidos para la revisión. Por otro lado, en la mayoría de los ensayos clínicos no se especifica la forma exacta de aplicación de la terapia de luz roja de baja intensidad lo cual puede marcar diferencias no controladas en los estudios. Todo ello junto con la falta de datos en algunos de los artículos de esta revisión, limita el alcance del análisis de los estudios.

Por tanto, es necesario continuar investigando para establecer un protocolo unificado en cuanto a la frecuencia, duración de la sesión, duración del programa, y número de sesiones realizando un seguimiento a largo plazo de los pacientes. Además, resulta muy importante que se hagan estudios e investigaciones en diversos países, no solo en China. También sería preciso llevar a cabo estudios clínicos aleatorizados y controlados en los que se analice el posible efecto sinérgico con otras terapias o tratamientos. De esta manera los

profesionales sanitarios podrán ofrecer los mejores cuidados basados en las últimas evidencias científicas a los pacientes.

## Discussion

*The limitations of this work arise from the search strategies chosen for this literature review, such as the language (Spanish and English). It is assumed that articles relevant to the purpose of this study may have been missed. However, appropriate thesauri were used in the database searches. Furthermore, it is worth noting that some of the initially selected articles were not accessible due to the lack of full text availability, thereby reducing the number of articles selected for the review. Furthermore, most clinical trials do not specify the exact method of application of low-intensity red light therapy, which may lead to uncontrolled differences in the studies. This, combined with the lack of data in some of the articles in this review, limits the scope of the analysis.*

*Therefore, further research is needed to establish a unified protocol regarding frequency, session duration, program length, and number of sessions, with long-term follow-up of patients. Furthermore, it is very important that studies and research be conducted in various countries, not just in China. It would also be necessary to conduct randomized, controlled clinical trials analyzing the potential synergistic effect with other therapies or treatments. This way, healthcare professionals can offer patients the best care based on the latest scientific evidence.*

## Conclusiones

La terapia con luz roja de bajo nivel como tratamiento de fisioterapia adyuvante fue eficaz y seguro en el tratamiento de la miopía. Este tratamiento previene, controla y desacelera la progresión de la miopía, con buena aceptabilidad por parte del usuario. También puede tener la capacidad de mejorar la función acomodativa.

Es segura y no se ha descrito ningún daño funcional o estructural. No obstante, si se ha observado un modesto efecto de rebote después de la interrupción del tratamiento.

## Conclusions

*Low-level red light therapy as an adjunctive physical therapy treatment was effective and safe in*

*the treatment of myopia. This treatment prevents, controls, and slows the progression of myopia, with good user acceptability. It may also have the ability to improve accommodative function.*

*It is safe, and no functional or structural damage has been reported. However, a modest rebound effect has been observed after discontinuation of treatment.*

## Contribución de los autores

- Redacción de la Introducción: SMP
- Elaboración del apartado de Metodología o Material y Métodos: JSL
- Desarrollo y presentación de los Resultados: JSL
- Redacción y análisis de la Discusión: SMP
- Redacción y análisis de las Conclusiones: JSL
- Revisión crítica del manuscrito completo: JSL y SMP
- Supervisión general del estudio: JSL y SMP
- Participación en la selección de referencias bibliográficas: JSL y SMP
- Revisión y aprobación final del documento antes de su envío: JSL y SMP

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

## Declaración de transparencia

Los autores del estudio aseguran que el contenido de este trabajo es original y no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

## Fuente de financiación

Sin fuente de financiación.

## Uso de la Inteligencias Artificial Generativa (IA)

Los autores declaran que NO han utilizado alguna herramienta de inteligencia artificial generativa (IA) en la elaboración y/o redacción del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baird PN, Saw SM, Lanca C, Guggenheim JA, Smith Iii EL, Zhou X, et al. Myopia. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 17;6(1):99. doi: 10.1038/s41572-020-00231-4.
2. Medina A. The cause of myopia development and progression: Theory, evidence, and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2022 Mar-Apr;67(2):488-509. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.06.005.
3. Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye Contact Lens*. 2018 Jul;44(4):231-247. doi: 10.1097/ICL.0000000000000499.
4. Landreneau JR, Hesemann NP, Cardonell MA. Review on the Myopia Pandemic: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Mo Med*. 2021 Mar-Apr;118(2):156-163.
5. Bremond-Gignac D. Myopia in children. *Med Sci (Paris)*. 2020 Aug-Sep;36(8-9):763-768. doi: 10.1051/medsci/2020131.
6. Lee SS, Mackey DA. Prevalence and Risk Factors of Myopia in Young Adults: Review of Findings From the Raine Study. *Front Public Health*. 2022 Apr 27;10:861044. doi: 10.3389/fpubh.2022.861044.
7. Tay SA, Farzavandi S, Tan D. Interventions to Reduce Myopia Progression in Children. *Strabismus*. 2017 Mar;25(1):23-32. doi: 10.1080/09273972.2016.1276940.
8. Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy of the eye and brain. *Eye Brain*. 2011 Oct 14;3:49-67. doi: 10.2147/EB.S21391.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021; 74(9): 790-799. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>
10. Mamédio C, Roberto M, Nobre C. The Pico Strategy for the Research Question. *Rev Latino-am Enferm*. 2007; 15(3):1-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17653438/>
11. Higgins JPT, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2.aed. WILEY Blackwell; 2019.
12. Aguayo-Aledo JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*. 2014; 92(2):82-8.

13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. diciembre de 2016;5(1):210.
14. Xiong R, Zhu Z, Jiang Y, Kong X, Zhang J, Wang W, et al. Sustained and rebound effect of repeated low-level red-light therapy on myopia control: A 2-year post-trial follow-up study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Dec;50(9):1013-1024. doi: 10.1111/ceo.14149.
15. Jiang Y, Zhu Z, Tan X, Kong X, Zhong H, Zhang J, et al. Effect of Repeated Low-Level Red-Light Therapy for Myopia Control in Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. 2022 May;129(5):509-519. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.11.023.
16. Chen Y, Xiong R, Chen X, Zhang J, Bulloch G, Lin X, et al. Efficacy Comparison of Repeated Low-Level Red Light and Low-Dose Atropine for Myopia Control: A Randomized Controlled Trial. *Transl Vis Sci Technol*. 2022 Oct 3;11(10):33. doi: 10.1167/tvst.11.10.33.
17. Dong J, Zhu Z, Xu H, He M. Myopia Control Effect of Repeated Low-Level Red-Light Therapy in Chinese Children: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2023 Feb;130(2):198-204. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.08.024.
18. Chen H, Wang W, Liao Y, Zhou W, Li Q, Wang J, et al. Low-intensity red-light therapy in slowing myopic progression and the rebound effect after its cessation in Chinese children: a randomized controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Feb;261(2):575-584. doi: 10.1007/s00417-022-05794-4.
19. He X, Wang J, Zhu Z, Xiang K, Zhang X, Zhang B, et al. Effect of Repeated Low-level Red Light on Myopia Prevention Among Children in China With Premyopia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Apr 3;6(4):e239612. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.9612.

# OPOSICIONES

*Servicio Andaluz de Salud*

*i Una plaza te espera!*

**Rodio**

oposiciones

**#EL  
MOMENTO  
ES AHORA**

**[www.edicionesrodio.com](http://www.edicionesrodio.com)**

# Enfermedad por *Rickettsia* en zonas urbanas: ¿un patógeno subdiagnosticado?

DOI: 10.5281/zenodo.15828675

Marín-Ortega, C.G.

“Enfermedad por *Rickettsia* en zonas urbanas: ¿un patógeno subdiagnosticado?”

SANUM 2025, 9(3) 66-75

## Resumen

**Introducción:** Las rickettsiosis son zoonosis transmitidas por garrapatas, con creciente impacto en salud pública. Su emergencia en áreas urbanas, vinculada a urbanización de hábitats naturales y adaptación de vectores, ha sido reportada en Latinoamérica, con alta letalidad. Esta revisión evidencia su circulación urbana, impacto clínico-epidemiológico y factores de subdiagnóstico, para orientar estrategias de vigilancia.

**Metodología:** Se condujo una revisión en bases de datos usando términos controlados relacionados con *Rickettsia* y entornos urbanos. Los estudios seleccionados incluyeron investigaciones epidemiológicas, clínicas o moleculares con diagnóstico confirmado en áreas urbanas. Dos fases de filtrado garantizaron relevancia, evaluándose calidad con STROBE y Newcastle-Ottawa. Los datos extraídos se sintetizaron narrativamente.

**Resultados:** En entornos urbanos, *Rickettsia felis* y *Rickettsia rickettsii*, tienen distribución global. Reservorios urbanos incluyen roedores, perros y zangüeyas, que albergan vectores como pulgas y garrapatas. La urbanización, con su alteración de ecosistemas y aumento de interacciones humano-fauna, aumenta su circulación. Diagnósticamente, las pruebas serológicas presentan limitaciones por reactividad cruzada entre grupos y baja sensibilidad en fase aguda, con acceso en zonas endémicas limitado. Adicional, la confusión con otras fiebres tropicales subestima la incidencia real.

**Discusión:** Los retrasos diagnósticos en rickettsiosis urbanas se asocian a superposición clínica con otras patologías, limitaciones técnicas diagnósticas, con detección en vectores urbanos adaptados. Factores de riesgo incluyen convivencia con perros infestados y condiciones socioambientales precarias, requiriéndose estrategias para su abordaje.

**Conclusión:** Se requiere integrar su sospecha sistemática en síndromes febriles urbanos, optimizando protocolos con herramientas accesibles y algoritmos escalonados. Es importante un enfoque One Health, que fortalezca la vigilancia en vectores/reservorios urbanos y fomente colaboración interdisciplinaria para mitigar su impacto. Futuras investigaciones deben explorar determinantes socioambientales e intervenciones comunitarias en esta interfaz humano-animal-urbana emergente

### AUTOR

**Cristihian Gabriel**

**Marín-Ortega.** Especialista en Medicina Interna, “Dr. Domingo Guzmán Lander” Hospital Barcelona, Anzoátegui, Venezuela. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8379-1941>

### Correspondencia:

 [cgmarinortega@gmail.com](mailto:cgmarinortega@gmail.com)

### Tipo de artículo:

Artículo de revisión

### Sección:

Medicina Interna

**F. recepción:** 29-05-2025

**F. aceptación:** 01-07-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15828675

### Palabras clave:

Rickettsiosis;  
Zoonosis;  
Vectores de Enfermedades;  
Vigilancia de Zoonosis;  
Reservorios de Infección.

# Rickettsial disease in urban areas: an underdiagnosed pathogen?

## Abstract

**Introduction:** Rickettsial diseases are tick-borne zoonoses with increasing public health impact. Their emergence in urban areas, linked to urbanisation of natural habitats and vector adaptation, has been reported in Latin America, with high lethality. This review highlights its urban circulation, clinical-epidemiological impact and underdiagnosis factors to guide surveillance strategies.

**Methodology:** A database review was conducted using controlled terms related to Rickettsia and urban settings. Selected studies included epidemiological, clinical or molecular investigations with confirmed diagnosis in urban areas. Two filtering phases ensured relevance, with quality being assessed with STROBE and Newcastle-Ottawa. Extracted data were synthesised narratively.

**Results:** In urban settings, Rickettsia felis and Rickettsia rickettsii have a global distribution. Urban reservoirs include rodents, dogs and opossums, which harbour vectors such as fleas and ticks. Urbanisation, with its alteration of ecosystems and increased human-fauna interactions, increases their circulation. Diagnostically, serological tests are limited by cross-reactivity between groups and low sensitivity in the acute phase, with limited access in endemic areas. In addition, confusion with other tropical fevers underestimates the real incidence.

**Discussion:** Diagnostic delays in urban rickettsial disease are associated with clinical overlap with other pathologies, diagnostic technical limitations, and detection in adapted urban vectors. Risk factors include cohabitation with infested dogs and poor socio-environmental conditions, requiring strategies for its approach.

**Conclusion:** Systematic suspicion of urban febrile syndromes needs to be integrated, optimising protocols with accessible tools and stepwise algorithms. A One Health approach is important, strengthening surveillance in urban vectors/reservoirs and fostering interdisciplinary collaboration to mitigate their impact. Future research should explore socio-environmental determinants and community interventions at this emerging human-animal-urban interface.

### Key words:

Rickettsia Infections;  
Zoonoses;  
Disease Vectors;  
Zoonosis Surveillance;  
Disease Reservoirs.

## Introducción

Las rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas representan un conjunto de zoonosis transmitidas por vectores artrópodos, principalmente garrapatas, con una distribución global y un impacto creciente en salud pública. Tradicionalmente asociadas a entornos rurales, en las últimas décadas se ha documentado un incremento de casos en áreas urbanas, vinculado a factores como la urbanización de zonas boscosas, la proliferación de reservorios animales (roedores, perros y fauna sinantrópica) y la adaptación de vectores como *Rhipicephalus sanguineus* a ambientes antropizados (1). En regiones de Latinoamérica como Colombia y Brasil, se han reportado brotes urbanos de *Rickettsia rickettsii* y *R. parkeri*, con tasas de letalidad que superan el 40% en ausencia de diagnóstico temprano. Este fenómeno refleja una dinámica epidemiológica cambiante, donde patógenos históricamente relegados a nichos silvestres emergen en ciudades, desafiando los sistemas de vigilancia (2).

*Rickettsia spp.* son bacterias intracelulares obligadas cuyo espectro clínico abarca desde cuadros febriles inespecíficos hasta fallo multiorgánico, dependiendo de la especie (*R. rickettsii* causa fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, mientras *R. felis* se asocia a síndromes menos graves). Su diagnóstico es complejo debido a la similitud sintomática con otras enfermedades (dengue, leptospirosis) y la limitada disponibilidad de pruebas confirmatorias en entornos no especializados (3, 4). A esto se suma la falta de notificación obligatoria en muchos países, como Colombia, donde la ausencia de datos sistemáticos subestima la carga real de la enfermedad (2).

Estudios en Brasil y Argentina han detectado *Rickettsia spp.* en garrapatas de perros urbanos y fleas de roedores sinantrópicos, evidenciando una circulación silenciosa en ambientes domésticos. Sin embargo, persisten vacíos críticos: la identificación de especies circulantes, los mecanismos de adaptación vectorial y el impacto real en poblaciones humanas urbanas (1).

La relevancia de este trabajo radica en su enfoque interdisciplinario, que combina microbiología, epidemiología y salud urbana para evidenciar un problema de salud pública desatendido. Al caracterizar la circulación de *Rickettsia* en ciudades, se busca sensibilizar a los clínicos, optimizar recursos diagnósticos y fundamentar políticas de prevención en un escenario de cambio climático y expansión urbana. Los hallazgos podrían redefinir los mapas de riesgo y priorizar la inclusión de las rickettsiosis en programas de control de enfermedades vectoriales emergentes.

## Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible sobre la circulación urbana de *Rickettsia spp.*, su impacto clínico-epidemiológico y los factores asociados al subdiagnóstico en entornos urbanos, mediante una revisión sistemática de estudios publicados entre 2010 y 2024.

## Metodología

### Diseño y estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión siguiendo los lineamientos PRISMA. La búsqueda bibliográfica abarcó bases de datos como PubMed y SciELO, utilizando términos MeSH/DeCS combinados (*Rickettsia*, "urban areas", "underdiagnosis", "spotted fever", "zoonoses") y sus equivalentes en español. Se incluyeron artículos publicados entre 2010 y 2024, sin restricción de idioma, centrados en estudios epidemiológicos, clínicos o moleculares sobre rickettsiosis en entornos urbanos. Se añadieron búsquedas manuales en listas de referencias de revisiones previas y registros de tesis universitarias.

Los criterios de inclusión consideraron estudios con población humana o reservorios animales en áreas urbanas/periurbanas, que reporten infección confirmada o sospechada por *Rickettsia spp.* mediante métodos diagnósticos validados, con diseños transversales, cohortes, series de casos, reportes de brotes y artículos originales que contengan datos epidemiológicos, clínicos o moleculares en contextos urbanos, publicados entre enero 2010-diciembre 2024; mientras que se excluyen investigaciones centradas exclusivamente en zonas rurales/silvestres sin datos urbanos, aquellas que empleen únicamente diagnóstico clínico sin confirmación de laboratorio, artículos sin datos específicos de *Rickettsia* o revisiones narrativas no sistemáticas, así como publicaciones sin texto completo disponible o con información epidemiológica/clínica insuficiente.

### Selección y evaluación de estudios

Los resultados se filtraron en dos fases: (1) revisión de títulos/resúmenes, excluyendo duplicados y estudios no relevantes, y (2) evaluación de textos completos para verificar cumplimiento de criterios. La calidad se evaluó con herramientas STROBE para estudios observacionales y Newcastle-Ottawa para cohortes.

## Extracción y síntesis de datos

Se diseñó un formulario estandarizado para extraer: (1) características geográficas y demográficas, (2) métodos diagnósticos, (3) especies de *Rickettsia* identificadas, y (4) tasas de subdiagnóstico. Los datos se analizaron mediante una síntesis narrativa.

## Resultados

Las bacterias del género *Rickettsia* son cocobacilos Gram negativos, del filo Proteobacteria, clase Alphaproteobacteria, orden Rickettsiales, familia Rickettsiaceae, de pequeño tamaño (0.3–0.5 × 0.8–2.0 μm), visibles con microscopía óptica mediante tinciones específicas (Giemsa, Giménez, Macchiavello), caracterizadas por su parasitismo intracelular obligado, replicándose exclusivamente en células eucariotas vivas mediante fisión binaria transversal. Presentan pared celular típica de Gram negativas con LPS atenuado, genoma reducido (1–1.5 Mb) y dependencia metabólica extrema del huésped para coenzimas (NAD, CoA, ATP), aminoácidos y nucleótidos, limitándose a glucólisis parcial y fosforilación oxidativa. Su cultivo requiere sistemas celulares (líneas de mamíferos/artrópodos), huevos embrionados o animales de laboratorio. Algunas especies exhiben motilidad por polimerización de actina (*R. rickettsii*), facilitando diseminación intracelular. Como patógenos, causan rickettsiosis (vasculitis sistémica con fiebre, exantema y cefalea), replicándose en endotelio vascular donde su LPS y proteínas de superficie (OmpA/B) desencadenan daño tisular. Según análisis filogenéticos recientes, se divide en cinco grupos principales: grupo belli, grupo canadensis, grupo typhus, y dos grupos de fiebre manchada (spotted fever group, SFG), siendo estos últimos los más relevantes en salud pública urbana (5, 6). Entre las especies de mayor importancia en entornos urbanos destacan:

***Rickettsia rickettsii* (grupo SFG):** agente causal de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, transmitida principalmente por garrapatas duras (*Ixodidae*).

***Rickettsia typhi* (grupo typhus):** responsable del tifus murino, transmitido por pulgas, especialmente *Xenopsylla cheopis*, asociada a roedores urbanos.

***Rickettsia felis* (grupo SFG):** agente emergente de fiebre similar al tifus, transmitida por pulgas de gatos y perros, con creciente relevancia en ciudades.

Otras especies urbanas incluyen *R. helvetica*, *R. monacensis*, *R. slovaca* y *R. raoultii*, detectadas en garrapatas y pequeños mamíferos en ambientes urbanos y periurbanos (5, 6, 7).

Estas bacterias presentan una alta variabilidad genética y pueden ser patógenas o no patógenas para humanos y animales domésticos. Su ciclo vital depende de la interacción entre vectores hematófagos (garrapatas, pulgas, piojos, ácaros) y reservorios animales (5, 6).

Las especies de *Rickettsia* tienen una distribución global, con presencia documentada en América, Europa, Asia y África, incluyendo regiones urbanas y periurbanas. En México, se han registrado 14 especies de *Rickettsia* en 30 estados, asociadas a 26 especies de artrópodos y 17 de mamíferos, lo que evidencia una amplia dispersión facilitada por la urbanización y el desplazamiento de vectores (6).

## VECTORES Y TRANSMISIÓN

Las pulgas (*Ctenocephalides felis*) y las garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) son ectoparásitos hematófagos que desempeñan un papel como vectores de enfermedades zoonóticas en ambientes urbanos. Su capacidad para transmitir patógenos a través de picaduras y el contacto con animales infectados representa un riesgo creciente para la salud pública, especialmente en contextos urbanos donde la interacción entre humanos, mascotas y fauna silvestre es frecuente.

Las pulgas, en particular *Ctenocephalides felis*, son ampliamente distribuidas en entornos urbanos y pueden infestar tanto a animales domésticos como a humanos. Estas son vectores reconocidos de patógenos como *Rickettsia felis*, y *Bartonella henselae*, causante de la enfermedad por arañazo de gato. Además, pueden transmitir otras bacterias como *Rickettsia asembonensis*, detectada en un alto porcentaje de pulgas recolectadas en viviendas humanas, lo que subraya su importancia epidemiológica en zonas urbanas. Aunque la transmisión de *Yersinia pestis* es menos eficiente que por otras especies de pulgas, su presencia en ambientes urbanos sigue siendo motivo de vigilancia (8, 9).

Las garrapatas, como *Rhipicephalus sanguineus*, también son comunes en ciudades y pueden parasitar tanto a perros como a humanos. Son vectores de múltiples patógenos, incluyendo especies de *Rickettsia* y *Borrelia*, responsables de enfermedades como la fiebre maculosa y la enfermedad de Lyme, respectivamente. En áreas urbanas, la presencia de garrapatas se ha documentado en parques, jardines y zonas verdes, donde pueden mantener ciclos de transmisión de patógenos gracias a la presencia de hospedadores como perros, gatos y fauna silvestre (10, 11).

El ciclo natural es fundamentalmente enzoótico, involucrando mamíferos silvestres o domésticos

## Enfermedad por *Rickettsia* en zonas urbanas: ¿un patógeno subdiagnosticado?

(roedores, cánidos, prociónidos como mapaches, y marsupiales como zarigüeyas) como reservorios primarios, donde la bacteria persiste de forma asintomática o subclínica. Los humanos actúan como huéspedes accidentales sin contribuir a la perpetuación del ciclo, al no generar bacteriemias suficientes para infectar nuevos vectores.

La infección humana ocurre principalmente por inoculación percutánea durante la picadura de vectores infectados, que inyectan saliva contaminada. Alternativamente, puede darse por inoculación indirecta mediante autoinoculación de heces de piojos o pulgas infectados en mucosas conjuntivales, orofaríngeas o piel excoriada, donde el patógeno penetra a través de microabrasiones. Excepcionalmente, *R. prowazekii* (tifus epidémico) puede transmitirse por vía aerógena mediante aerosoles de heces de secadas de piojos, circunscrita a contextos de hacinamiento extremo o accidentes de laboratorio, representando una ruta epidémica atípica pero de alta letalidad (9-11).

### CUADRO CLÍNICO TÍPICO

El cuadro clínico clásico de las infecciones por estas rickettsias incluye fiebre, cefalea y exantema.

En el caso de *R. typhi* (tifus murino) y *R. felis*, los pacientes suelen presentar fiebre de inicio súbito, dolor de cabeza, mialgias y, en algunos casos, un exantema maculopapular que puede ser discreto o ausente. *R. rickettsii*, agente de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, se caracteriza por fiebre alta, cefalea intensa, mialgias y un exantema que típicamente inicia en las extremidades y se disemina al tronco, aunque puede estar ausente en algunos casos (12, 13).

### CUADRO CLÍNICO ATÍPICO

No todos los pacientes presentan el cuadro clásico. Las manifestaciones atípicas incluyen la ausencia de exantema, lo que dificulta el diagnóstico clínico, y la progresión a falla orgánica múltiple, especialmente en infecciones graves por *R. rickettsii*. En algunos casos, la presentación puede ser indistinguible de otras enfermedades febriles agudas, con síntomas inespecíficos como malestar general, dolor abdominal o síntomas respiratorios. La infección por *R. felis* puede confundirse fácilmente con tifus murino debido a la similitud clínica y la reactividad cruzada en pruebas serológicas (ver tabla 1) (12, 13, 14).

Tabla 1. Cuadro Diferencial de Infecciones por *Rickettsia*

Característica	<i>R. rickettsii</i>	<i>R. typhi</i>	<i>R. felis</i>
Vector principal	Garrapatas	Pulgas de roedores	Pulgas de gatos y perros
Cuadro típico	Fiebre, cefalea, exantema	Fiebre, cefalea, +/- exantema	Fiebre, cefalea, +/- exantema
Cuadro atípico	Falla orgánica, sin rash	Sin exantema, síntomas leves	Sin exantema, síntomas leves
Complicaciones graves	Miocarditis, necrosis digital, meningoencefalitis	Raras, pero posibles	Muy raras

Fuente: elaborada por el autor a partir de referencias 12, 13, 14

El diagnóstico diferencial debe incluir otras causas frecuentes de fiebre aguda, como dengue, leptospirosis y COVID-19, especialmente en regiones tropicales donde estas enfermedades coexisten (ver tabla 2). La fiebre, cefalea y mialgias son síntomas comunes en todas ellas, y la presencia o ausencia de exantema no siempre permite diferenciarlas.

Además, la leptospirosis puede cursar con ictericia y afectación renal, mientras que el dengue suele asociarse a dolor retroocular y manifestaciones hemorrágicas. COVID-19 puede presentar síntomas respiratorios prominentes, pero también puede manifestarse como fiebre y malestar general, solapándose con el espectro clínico de las rickettsiosis (12, 14).

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de la infección por *Rickettsia*

Diagnóstico Diferencial	Características Clínicas Similares	Consideraciones para Diferenciar
Fiebre tifoidea	Fiebre, cefalea, malestar general	Cultivo de sangre, antecedentes epidemiológicos
Malaria	Fiebre, escalofríos, mialgias	Gota gruesa, historia de viaje a zonas endémicas
Dengue	Fiebre, exantema, dolor de cabeza	Pruebas serológicas específicas, trombocitopenia
Leptospirosis	Fiebre, mialgias, cefalea	Pruebas serológicas, ictericia, exposición a agua contaminada
Mononucleosis infecciosa	Fiebre, linfadenopatía, malestar	Prueba de anticuerpos heterófilos, linfocitosis atípica
COVID-19	Fiebre, síntomas respiratorios, mialgias	Prueba PCR para SARS-CoV-2, contacto con casos confirmados
Otras infecciones rickettsiales	Fiebre, exantema, síntomas inespecíficos	PCR o serología específica para cada agente
Uveítis de causa desconocida	Inflamación ocular, dolor, fotofobia	Serología para <i>Rickettsia</i> , antecedentes epidemiológicos

Fuente: elaborada por el autor a partir de referencias 12 y 14

## CASOS GRAVES

Las complicaciones graves son más frecuentes en la fiebre maculosa causada por *R. rickettsii*, donde pueden presentarse miocarditis, necrosis digital y meningoencefalitis, especialmente si el tratamiento se retrasa. La afectación cardíaca y neurológica también puede ocurrir en infecciones severas por *R. typhi* y, en menor medida, por *R. felis*. La progresión a sepsis y falla multiorgánica es posible, subrayando la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportunos (12, 14).

## DESAFÍOS DIAGNÓSTICOS

Las principales herramientas diagnósticas empleadas en la detección de *Rickettsia spp.* en contextos urbanos incluyen la serología (principalmente inmunofluorescencia indirecta), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y, en menor medida, pruebas rápidas.

**Serología:** La inmunofluorescencia indirecta es ampliamente utilizada para detectar anticuerpos en animales centinela, como perros. Esta técnica ha permitido identificar altas tasas de seroprevalencia en perros urbanos, lo que indica exposición a *Rickettsia spp.* Sin embargo, la serología puede presentar reactividad cruzada entre diferentes especies de *Rickettsia*, lo que limita su especificidad y dificulta la identificación precisa del agente causal (15).

**PCR:** Es la herramienta de referencia para la detección directa de ADN de *Rickettsia spp.* en garrapatas, mamíferos y aves. Su alta sensibilidad y especificidad permiten identificar especies concretas mediante secuenciación de genes específicos (gltA, 23S-5S rRNA). No obstante, la PCR depende de la calidad y cantidad del material genético extraído, y su rendimiento puede verse afectado por la baja carga bacteriana o la degradación de las muestras.

**Pruebas rápidas:** Suelen tener menor sensibilidad y especificidad en comparación con la serología y la PCR, y su uso en el diagnóstico de *Rickettsia spp.* en contextos urbanos es limitado (16, 17).

### Brechas metodológicas y limitaciones

Existen varias brechas y limitaciones en la confirmación de casos de *Rickettsia spp.* en entornos urbanos:

**Falta de estandarización:** No hay consenso sobre los umbrales de positividad en serología, lo que dificulta la comparación entre estudios y la interpretación de resultados.

**Reactividad cruzada:** La serología puede detectar anticuerpos frente a varias especies de *Rickettsia*,

lo que reduce la especificidad diagnóstica y puede llevar a sobreestimaciones de la prevalencia real.

**Dependencia de la PCR de la calidad de la muestra:** La PCR requiere muestras frescas y bien conservadas; la degradación del ADN puede dar lugar a falsos negativos.

**Subregistro clínico:** En muchas áreas urbanas, la ausencia de notificación de casos humanos puede deberse a la falta de sospecha clínica o a la inespecificidad de los síntomas, más que a la ausencia real de circulación del patógeno.

**Poca integración de datos ecológicos y clínicos:** La mayoría de los estudios se centran en la detección en vectores y reservorios, pero hay escasa correlación con casos humanos confirmados, lo que dificulta la evaluación del riesgo real para la población urbana (18, 19).

## CIRCULACIÓN URBANA

### Urbanización y cambios ambientales

La urbanización acelerada transforma los paisajes naturales, fragmentando hábitats y acercando la fauna silvestre y doméstica a las áreas habitadas por humanos. Este proceso facilita la presencia de reservorios y vectores en zonas urbanas, como se observa en ciudades de Brasil, México, Argentina y Europa, donde se ha detectado circulación de *Rickettsia spp.* en animales domésticos, sinantrópicos y sus ectoparásitos dentro de viviendas y espacios públicos urbanos. La destrucción de la vegetación nativa y la expansión de áreas agrícolas o de pastizales en la periferia urbana también contribuyen a la dispersión de vectores y reservorios, aumentando el riesgo de transmisión (20, 21).

### Presencia de vectores y reservorios en entornos urbanos

Se han identificado la presencia de garrapatas (como *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* y *Amblyomma spp.*), pulgas (*Ctenocephalides felis*) y otros ectoparásitos infectados con *Rickettsia spp.* en perros, roedores, zarigüeyas y murciélagos que habitan o transitan en entornos urbanos. Los perros, en particular, actúan como centinelas y puentes epidemiológicos entre la fauna silvestre y los humanos, mientras que roedores y murciélagos, por su adaptabilidad y alta densidad en ciudades, pueden mantener y diseminar estos patógenos. La abundancia de vectores en áreas urbanas se asocia a la disponibilidad de hospedadores y a condiciones ambientales favorables, como la presencia de vegetación, acumulación de basura y materiales de construcción en patios, y suelos de tierra en los domicilios (22, 23).

### Determinantes socioambientales y vulnerabilidad

Factores socioambientales como el tipo de piso en los patios (tierra o materiales no concretos), sistemas sanitarios deficientes, acumulación de residuos, almacenamiento de leña y materiales reciclables, y la presencia de animales domésticos y sinantrópicos, incrementan la probabilidad de encontrar animales infectados en los hogares urbanos. Además, la cobertura insuficiente de servicios de salud y estrategias de vigilancia epidemiológica limita la detección temprana y el control de brotes, especialmente en regiones urbanas con alta densidad poblacional y menor acceso a atención primaria. Las condiciones climáticas, como veranos cálidos y ambientes subtropicales, también favorecen la actividad de vectores y la persistencia de rickettsias en el ambiente (20-23).

### Discusión

La baja sospecha clínica, derivada de la superposición sintomática con enfermedades febriles, conlleva retrasos diagnósticos específicos, hallazgo consistente con estudios en Brasil donde el 20-30% de los casos febriles urbanos inicialmente atribuidos a otras etiologías evidenciaron seroconversión retrospectiva para rickettsiosis (24). Sumado a esto, las limitaciones técnicas, particularmente la dependencia de serologías que requieren muestras pareadas y la escasa disponibilidad de PCR en entornos no especializados, constituyen barreras diagnósticas documentadas en investigaciones de India y Sri Lanka (25). Estos desafíos coexisten con la detección de *R. rickettsii* y *R. felis* en vectores urbanos (garrapatas de perros y pulgas de roedores sinantrópicos), lo cual refuerza la hipótesis de adaptación de vectores a ambientes antropizados, fenómeno previamente reportado en Brasil.

La exposición a mascotas no controladas, específicamente la convivencia con perros infestados por *Rhipicephalus sanguineus*, se identificó como un factor de riesgo, hallazgo análogo a reportes de Colombia y el suroeste de EE.UU. Paralelamente, las condiciones socioambientales, particularmente el hacinamiento y la deficiente infraestructura sanitaria, propiciaron una mayor prevalencia de infección, replicando observaciones en *slums* brasileños donde la seroprevalencia de *R. typhi* alcanzó el 26% en poblaciones marginadas. Estos resultados enfatizan la necesidad crítica de implementar estrategias bajo el enfoque One Health, reconociendo la interacción humano-animal-vector en entornos urbanos como un determinante epidemiológico fundamental, tal como lo establece el marco de la OPS para enfermedades desatendidas (24, 26).

### Discussion

*Low clinical suspicion due to symptomatic overlap with febrile illnesses leads to specific diagnostic delays—a finding consistent with studies in Brazil, where 20–30% of urban febrile cases initially attributed to other aetiologies showed retrospective seroconversion for rickettsiosis (24). In addition, technical limitations, particularly the reliance on serology requiring paired samples and the limited availability of PCR in non-specialised settings, constitute diagnostic barriers, as documented in research from India and Sri Lanka (25). These challenges coincide with the detection of *R. rickettsii* and *R. felis* in urban vectors (dog ticks and fleas from synanthropic rodents), reinforcing the hypothesis of vector adaptation to anthropized environments—a phenomenon previously reported in Brazil.*

*Exposure to uncontrolled pets, specifically living with *Rhipicephalus sanguineus*-infested dogs, was identified as a risk factor, analogous to reports from Colombia and the southwestern USA. Similarly, socio-environmental conditions, particularly overcrowding and poor sanitary infrastructure, were associated with a higher prevalence of infection, replicating observations in Brazilian slums where *R. typhi* seroprevalence reached 26% in marginalized populations. These results emphasize the critical need to implement strategies under the One Health approach, recognizing human-animal-vector interactions in urban settings as a fundamental epidemiological determinant, as established by the PAHO framework for neglected diseases (24, 26).*

### Conclusiones

La creciente urbanización de las rickettsiosis representa un desafío diagnóstico que demanda mayor conciencia clínica en entornos no endémicos. La inespecificidad de sus manifestaciones iniciales, junto con la limitada disponibilidad de pruebas confirmatorias, perpetúa un ciclo de subregistro con implicaciones graves en la morbilidad. Este escenario exige integrar la sospecha sistemática de *Rickettsia spp.* en el abordaje de síndromes febriles agudos, particularmente en pacientes con exposición a vectores urbanos o contacto con reservorios animales, estableciendo así un diagnóstico oportuno que permita iniciar terapia antibiótica efectiva en la ventana terapéutica crítica.

Para superar las barreras diagnósticas actuales, se hace imperativo desarrollar protocolos estandarizados que combinen criterios

clínicos-epidemiológicos con herramientas accesibles, como pruebas rápidas de detección antigénica o técnicas moleculares simplificadas para centros de primer nivel. La implementación de algoritmos diagnósticos escalonados, adaptados a la realidad urbana y validados en contextos de recursos limitados, podría reducir significativamente la brecha entre la sospecha y la confirmación. Paralelamente, fortalecer los sistemas de vigilancia con enfoque One Health permitiría detectar precozmente la circulación del patógeno en reservorios y vectores urbanos, generando alertas tempranas para los servicios de salud.

Este problema de salud pública trasciende las disciplinas, requiriendo una colaboración interdisciplinaria que integre a clínicos, microbiólogos, epidemiólogos, veterinarios y urbanistas. Futuras investigaciones deberían explorar los determinantes socioambientales que favorecen la urbanización de *Rickettsia spp.*, así como evaluar intervenciones comunitarias para el control de vectores en espacios urbanos. La convergencia entre investigación básica, salud pública y políticas urbanas sostenibles podría no solo mitigar el impacto de estas zoonosis emergentes, sino también servir como modelo para abordar otras enfermedades desatendidas en el contexto de la creciente interfaz humano-animal-urbana.

## Conclusions

*The increasing urbanisation of rickettsial diseases represents a diagnostic challenge that demands greater clinical awareness in non-endemic settings. The nonspecificity of initial manifestations, along with limited access to confirmatory tests perpetuates underreporting, with serious implications for morbidity and mortality. This scenario calls for integrating systematic suspicion of Rickettsia spp. into the management of acute febrile syndromes, particularly in patients exposed to urban vectors or in contact with animal reservoirs, enabling timely diagnosis and initiation of effective antibiotic therapy within the critical therapeutic window.*

*To overcome current diagnostic barriers, it is imperative to develop standardized protocols combining clinical-epidemiological criteria with accessible tools, such as rapid antigenic screening tests or simplified molecular techniques for primary care centers. Implementing stepwise diagnostic algorithms—adapted to urban realities and validated in resource-limited settings—could significantly reduce the gap between suspicion and confirmation. Concurrently, strengthening surveillance systems under a One Health approach*

*would facilitate early detection of pathogen circulation in urban reservoirs and vectors, providing timely alerts for health services.*

*This public health challenge transcends disciplines, requiring interdisciplinary collaboration among clinicians, microbiologists, epidemiologists, veterinarians, and urban planners. Future research should explore socio-environmental determinants favoring the urbanisation of Rickettsia spp. and evaluate community-based vector control interventions in urban areas. The convergence of basic research, public health, and sustainable urban policies could not only mitigate the impact of these emerging zoonoses but also serve as a model for addressing other neglected diseases within the growing human-animal-urban interface.*

## Declaración de transparencia

El autor del estudio asegura que el contenido de este trabajo es original y no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

## Publicación

El presente no ha sido presentado como comunicación oral-escrita en ningún congreso o evento científico.

## Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

## Financiación

El autor declara que no existe financiación.

## Declaración sobre Inteligencias Artificial Generativa

El autor declara de manera formal y transparente el uso limitado de herramientas de Inteligencia Artificial durante la elaboración del manuscrito titulado "Enfermedad por Rickettsia en zonas urbanas: ¿un patógeno subdiagnosticado?".

Se utilizaron las herramientas, "SciSpace" y "Consensus", para tareas de apoyo técnico, detección de errores gramaticales o inconsistencias en la redacción y en la verificación del formato de referencias bibliográficas.

En cumplimiento de los principios éticos de publicación científica, establece explícitamente que la IA no fue empleada en fases sustantivas del trabajo. Este proceso metodológico, el análisis de resultados y la formulación de conclusiones se desarrollaron bajo su responsabilidad, sin intervención de sistemas de IA.

Declara que la Inteligencia Artificial no ostenta autoría ni derechos de propiedad intelectual sobre el manuscrito. Asume plena responsabilidad como autor único por la exactitud e integridad del contenido.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Campos S, Cunha N, Machado C, Telleria E, Cordeiro M, Fonseca A, et al. Rickettsial pathogens circulating in urban districts of Rio de Janeiro, without report of human Brazilian Spotted Fever. *Rev Bras Parasitol Vet.* 2020;29(4):e014220. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612020082>
2. Gual L, Torres M, Self S, Cantillo O, Nolan M. Spotted Fever Group *Rickettsia* spp. Molecular and Serological Evidence among Colombian Vectors and Animal Hosts: A Historical Review. *Insects.* 2024;15(3):170. <https://doi.org/10.3390/insects15030170>
3. Stewart A, Stewart A. An Update on the Laboratory Diagnosis of *Rickettsia* spp. *Infection Pathogens.* 2021;10(10):1319. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101319>
4. Snowden J, Simonsen KA. Rocky Mountain Spotted Fever (*Rickettsia rickettsii*). En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430881/>
5. Rymaszewska A, Piotrowski M. *Rickettsia* Species: Genetic Variability, Vectors, and Rickettsiosis—A Review. *Pathogens.* 2024;13. <https://doi.org/10.3390/pathogens13080661>
6. Sánchez S, Colunga P, Lozano Y, Zazueta H, Ballados G, Salceda B, et al. The genus *Rickettsia* in Mexico: Current knowledge and perspectives. *Ticks and tick-borne diseases.* 2020;12(2):101633. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101633>
7. Seidi S, Omid A, Esmaeili S. Distribution of different *Rickettsia* species in countries of the WHO Eastern Mediterranean (WHO-EMRO) region: An overview. *Travel medicine and infectious disease.* 2024;102695. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2024.102695>
8. Otiang E, Chen D, Jiang J, Maina A, Farris C, Luce A, et al. Pathogen Carriage by Peri-Domestic Fleas in Western Kenya. *Vector borne and zoonotic diseases.* 2021. <https://doi.org/10.1089/vbz.2020.2709>
9. Brouqui P, Raoult D. Arthropod-Borne Diseases in Homeless. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006;1078. <https://doi.org/10.1196/annals.1374.041>
10. Dong L, Li Y, Yang C, Gong J, Zhu W, Huang Y, et al. Species-level microbiota of ticks and fleas from *Marmota himalayana* in the Qinghai-Tibet Plateau. *Frontiers in Microbiology.* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1188155>
11. Dziemian S, Sikora B, Piłacinska B, Michalik J, Zwolak R. Ectoparasite loads in sympatric urban populations of the northern white-breasted and the European hedgehog. *Parasitology Research.* 2015;114:2317-2323. <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4427-x>
12. Aung A, Spelman D, Murray R, Graves S. Rickettsial infections in Southeast Asia: implications for local populace and febrile returned travelers. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2014;91(3):451-60. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0191>
13. Labruna M. Ecology of *Rickettsia* in South America. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2009;1166. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04516.x>
14. Weiss S, Phoompong P, Yamaguchi J, Berg M, Averhoff F, Cloherty G, et al. P-2250. Metagenomic Next Generation Sequencing Enhances Rickettsial Infection Diagnosis in Patients with Acute Undifferentiated Fever. *Open Forum Infectious Diseases.* 2025;12. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae631.2403>
15. Cicuttin G, De Salvo M, Venzal J, Nava S. *Rickettsia* spp., *Ehrlichia* sp. and *Candidatus Midichloria* sp. associated to ticks from a protected urban area in Buenos Aires City (Argentina). *Experimental and Applied Acarology.* 2022;86:271-282. <https://doi.org/10.1007/s10493-022-00684-0>
16. Heglasová I, Víchová B, Kraljik J, Mošanský L, Miklisová D, Stanko M. Molecular evidence and diversity of the spotted-fever group *Rickettsia* spp. in small mammals from natural, suburban and urban areas of Eastern Slovakia. *Ticks and tick-borne diseases.* 2018;9(6):1400-1406. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.06.011>

17. Špitalská E, Kraljik J, Miklisová D, Boldišová E, Sparagano O, Stanko M. Circulation of Rickettsia species and rickettsial endosymbionts among small mammals and their ectoparasites in Eastern Slovakia. *Parasitology Research*. 2020;119:2047-2057. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06701-8>
18. Durães L, Bitencourth K, Ramalho F, Nogueira M, Nunes E, Gazêta G. Biodiversity of Potential Vectors of Rickettsiae and Epidemiological Mosaic of Spotted Fever in the State of Paraná, Brazil. *Frontiers in Public Health*. 2021;9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.577789>
19. Špitalská E, Boldiš V, Derdáková M, Selyemová D, Taragel'ová V. Rickettsial infection in Ixodes ricinus ticks in urban and natural habitats of Slovakia. *Ticks and tick-borne diseases*. 2014;5(2):161-5. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.10.002>
20. Caixeta B, Tolesano G, Mundim F, Pascoal J, Rodrigues V, Martins M, et al. Survey of Rickettsia spp. in ticks (Acari: Ixodidae) infesting opossums (Didelphis albiventris) and capybaras (Hydrochoerus hydrochaeris) from an urban park in southeastern Brazil. *Experimental & applied acarology*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s10493-023-00885-1>
21. Kowalec M, Szewczyk T, Welc R, Sinski E, Karbowiak G, Bajer A. Rickettsiales Occurrence and Co-occurrence in Ixodes ricinus Ticks in Natural and Urban Areas. *Microbial Ecology*. 2018;77:890-904. <https://doi.org/10.1007/s00248-018-1269-y>
22. Dzul K, Reyes E, Lugo C, Cuxim A, Collí F, Tello R, et al. Urban ecology of hosts and vectors of Rickettsia in a rickettsiosis-endemic city of the Yucatan peninsula, Mexico. *Acta tropica*. 2021;105832. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105832>
23. Griffiths J, Yeo H, Yap G, Mailepessov D, Johansson P, Low H, et al. Survey of rodent-borne pathogens in Singapore reveals the circulation of Leptospira spp., Seoul hantavirus, and Rickettsia typhi. *Scientific Reports*. 2022;12. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03954-w>
24. Fournier J, Blanton L, Nery N, Wunder E, Costa F, Reis M, et al. Rickettsial Infections Causing Acute Febrile Illness in Urban Slums, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(10):2132-2134. <https://doi.org/10.3201/eid2810.220497>
25. RavishankarShridhar V, NarayananRadha N, Shandil K. Rickettsial infections: prevalence and diagnosis of scrub typhus in India. *Frontiers in Tropical Diseases*. 2024;5. <https://doi.org/10.3389/fitd.2024.1433013>
26. Biggs H, Behravesh C, Bradley K, et al. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis — United States. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(RR-2):1–44. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6502a1>

# Fibrilación auricular y miocardiopatía auricular en 2025: una visión actualizada de su fisiopatología, diagnóstico y opciones terapéuticas

DOI: 10.5281/zenodo.15828618

Cerón-López, J.A. Vásquez-López, J.A. Cuadrado-Guevara, R.A.  
Molina-Almeida, J.D. López-Garzón, N.A.

*"Fibrilación Auricular y Miocardiopatía Auricular en 2025: una visión actualizada de su fisiopatología, diagnóstico y opciones terapéuticas"*

SANUM 2025, 9(3) 76-87

## AUTORES

**Jonathan Alexander Cerón López** M.D- Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0004-8244-4031>

**Jairo Alfonso Vásquez López** - MD; M. Sc Magister en Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Medicina, Universidad del Cauca. Popayán (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-3463-8024>

**Robert Alexander Cuadrado Guevara** M.D- Universidad Tecnológica de Pereira- Departamento de Medicina Interna- Clínica de los Rosales, Pereira, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-6599-7225>

**Juan David Molina Almeida** M.D- Universidad De Nariño, Nariño, Colombia.

**Nelson Adolfo López Garzón** M.D- Ph. D- Especialista en Cardiología, Universidad del Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-9816-684X>

## Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente y se asocia estrechamente con la miocardiopatía auricular (MA), proceso patológico que altera tanto la estructura como la función de las aurículas. Factores como la hipertensión y la obesidad desempeñan roles fundamentales en el desarrollo de la MA y en la perpetuación de la FA, al favorecer el estiramiento auricular y activar respuestas neurohumorales. Además, la inflamación crónica y la fibrosis auricular constituyen ejes centrales en la progresión de estas condiciones, al alterar la homeostasis del calcio, promover el estrés oxidativo y activar el inflammasoma NLRP3. Una revisión bibliográfica realizada en bases de datos como PubMed, Scopus, Nature, ScienceDirect y Scielo permitió seleccionar 71 fuentes de 215 consultadas, evidenciando que la fibrosis interfiere con la conducción eléctrica, estabilizando circuitos de reentrada y perpetuando la arritmia. Herramientas diagnósticas, como la resonancia magnética cardíaca y el ratio CTx/PIIINP, resultan esenciales para evaluar la progresión y eficacia de tratamientos, incluyendo la ablación con catéter. Comprender mecanismos resulta crucial para optimizar estrategias preventivas y terapéuticas, fomentando intervenciones que modulen la inflamación y fibrosis auricular.

### Palabras clave:

Fibrilación Auricular;  
Miocardiopatías;  
Inflamasomas;  
Ablación por Catéter.

# ***Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathy in 2025: an updated overview of their pathophysiology, diagnosis, and therapeutic options***

## ***Abstract***

*Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia and is closely associated with atrial cardiomyopathy (AC), a pathological process that alters both the structure and function of the atria. Factors such as hypertension and obesity play fundamental roles in the development of AC and the perpetuation of AF by promoting atrial stretching and activating neurohumoral responses. Moreover, chronic inflammation and atrial fibrosis constitute central elements in the progression of these conditions by disrupting calcium homeostasis, promoting oxidative stress, and activating the NLRP3 inflammasome. A bibliographic review conducted using databases such as PubMed, Scopus, Nature, ScienceDirect, and SciELO allowed the selection of 71 sources from 215 consulted, demonstrating that fibrosis interferes with electrical conduction by stabilizing reentrant circuits and perpetuating the arrhythmia. Diagnostic tools, including cardiac magnetic resonance imaging and the CTx/PIIINP ratio, are essential for assessing the progression and efficacy of treatments, such as catheter ablation. Understanding these mechanisms is crucial for optimizing preventive and therapeutic strategies, fostering interventions that modulate atrial inflammation and fibrosis.*

### **Key words:**

Atrial Fibrillation;  
Cardiomyopathies;  
Inflammasomes;  
Catheter Ablation.

### **Autor de Correspondencia:**

Nelson Adolfo López Garzón.

nlmart99@hotmail.com

**Tipo de artículo:**  
Artículo de revisión

**Sección:**  
Medicina General.  
Cardiología

**F. recepción:** 07-04-2025  
**F. aceptación:** 12-06-2025

**DOI:** [10.5281/zenodo.15828618](https://doi.org/10.5281/zenodo.15828618)

### Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente, caracterizada por impulsos eléctricos anormales que sobrepasan el marcapasos natural del corazón y provocan contracciones irregulares y rápidas de las aurículas, lo que se traduce en síntomas como palpitaciones, disnea y fatiga (1,2,3). Su clasificación se basa en la persistencia del episodio, abarcando desde formas paroxísticas hasta la FA permanente, siendo más común en personas de edad avanzada y en aquellas que presentan condiciones asociadas como hipertensión, diabetes y obesidad, además de otros desencadenantes como el consumo excesivo de alcohol o el estrés (2,3,4). La gestión de la FA resulta desafiante, pues a pesar de que las opciones terapéuticas incluyen la ablación por catéter y la farmacoterapia, el tratamiento se ve limitado por la incompleta comprensión de su etiología.

En paralelo, la miocardiopatía auricular (MA) se define como un proceso patológico específico que afecta principalmente las aurículas, diferenciándose de otras miocardiopatías que comprometen la totalidad del corazón (4,5,6). Inicialmente descrita en 1972 para referirse a una condición hereditaria exclusiva de las aurículas, su concepto se ha ampliado para enfatizar su estrecha relación con la FA (5,6,7). La MA no solo se erige como una causa independiente de la FA, sino que también incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular asociado a esta arritmia, contribuyendo significativamente a su progresión mediante procesos fibrosantes que alteran la estructura y función auricular, favoreciendo el remodelado y la aparición de arritmias (7,8).

La interconexión entre la FA y la MA radica en que esta última actúa como un sustrato patológico subyacente que propicia el desarrollo de la arritmia. La MA se caracteriza por cambios estructurales, arquitectónicos y electrofisiológicos en las aurículas, creando un entorno que facilita tanto el inicio como la progresión de la FA (9,10,11,12). Además, la presencia de MA está asociada a peores resultados en procedimientos de ablación, ya sean realizados por catéter o quirúrgicamente, lo cual resalta la importancia de identificar y estudiar sus características para optimizar el manejo clínico de la FA (10,11,12).

Diversos factores de riesgo influyen en el desarrollo de la FA, algunos modificables y otros no. Entre los no modificables se destacan la edad avanzada, el género masculino, la predisposición genética y la etnia. Sin embargo, los factores modificables abren importantes oportunidades para la prevención, siendo la hipertensión arterial el factor de riesgo más prevalente, dado que incluso leves incrementos en la presión arterial elevan la probabilidad de aparición

de la FA. La obesidad, por su parte, también desempeña un papel determinante, ya que cada incremento de cinco unidades en el índice de masa corporal aumenta significativamente el riesgo de su aparición y recurrencia. La insuficiencia cardíaca y las enfermedades coronarias y vasculares, mediante mecanismos como el remodelado auricular y la hipercoagulabilidad, agravan el pronóstico de esta arritmia (12,13,14). Así, la implementación temprana de intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida, tratamientos médicos y programas de rehabilitación cardíaca integral es esencial para reducir la incidencia de la FA y mejorar los resultados en salud cardiovascular (13,14,15).

El propósito de la presente revisión es ofrecer una visión integral sobre la fibrilación auricular y su asociación con la miocardiopatía auricular, haciendo hincapié en su impacto en la función cardiovascular y el pronóstico de los pacientes. Se abordan los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que incluyen alteraciones en la homeostasis del calcio, estrés oxidativo y la activación del inflammasoma NLRP3, procesos que se relacionan directamente con la aparición y progresión de la FA (9,10). Asimismo, se revisan las estrategias de manejo farmacológico y los avances recientes en técnicas de ablación con catéter, tales como la radiofrecuencia, el crioballoon y la ablación por campo pulsado, que han mejorado los resultados terapéuticos al abordar directamente las alteraciones estructurales y eléctricas de las aurículas (3,4,7).

Este proceso fibrosante, junto con la inflamación crónica y la senescencia celular, constituye un eje central en la progresión tanto de la FA como de la MA, impactando negativamente en la eficacia de las intervenciones terapéuticas (9,10,11,12).

La importancia del control de factores de riesgo, en particular la hipertensión y la obesidad, se destaca no solo por su contribución directa al desarrollo de la FA, sino también por su influencia en la progresión de la MA. La intervención temprana en estos factores modificables puede disminuir significativamente la incidencia de arritmias y mejorar la respuesta a tratamientos, reduciendo la morbilidad y la mortalidad asociadas a las complicaciones cardiovasculares (12,13,14).

Además, el uso de herramientas diagnósticas avanzadas, como la resonancia magnética cardíaca y la determinación de biomarcadores específicos, el ratio CTx/PIIINP, resulta esencial para evaluar la progresión de la enfermedad y el éxito de los tratamientos, incluida la ablación con catéter (7,8). Estas técnicas permiten identificar de manera temprana las alteraciones en la estructura auricular, facilitando la implementación de estrategias personalizadas de manejo.

## Metodología

El propósito de esta revisión es ofrecer una visión integral sobre la fibrilación auricular (FA) y la miocardiopatía auricular (MA), explorando mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo y estrategias terapéuticas eficaces. Se hizo énfasis en tratamientos emergentes, como la ablación por catéter, y en un enfoque multidisciplinario que involucre cardiología y nutrición. Se analizaron estudios publicados entre enero de 2000 y enero de 2025, consultando bases de datos como PubMed, Scopus, Nature, ScienceDirect, Google Scholar y SciELO, en inglés y español. Los criterios de inclusión abarcaban artículos que discutían la relación entre FA, MA, complicaciones cardiovasculares y tratamientos disponibles, como la ablación de venas pulmonares y la farmacoterapia. Se revisaron ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas, prestando atención a la hipertensión, la obesidad y la fibrosis auricular. El análisis identificó patrones comunes, como áreas de bajo voltaje y progresión de la fibrosis, que incrementan el riesgo de insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares. Los resultados subrayan la necesidad de un manejo integral para reducir complicaciones en pacientes con FA y MA.

## Resultados

A lo largo de las últimas décadas, la comprensión de la fibrilación auricular (FA) y la miocardiopatía auricular ha avanzado notablemente, revelando una compleja red de interacciones moleculares y estructurales que subyacen en la enfermedad. La fisiopatología de la FA se caracteriza por una remodelación estructural que afecta tanto la anatomía como la función de las aurículas. En este contexto, la taquicardia auricular en FA eleva la carga intracelular de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), lo que activa mecanismos protectores como la inactivación de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L, reduciendo de forma notable la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo, condiciones que facilitan la formación de circuitos de reentrada (16,17,18). Este desequilibrio iónico provoca la alteración de las proteínas reguladoras del  $\text{Ca}^{2+}$ , lo que perpetúa la disfunción y, a su vez, activa proteasas como la calpaína, encargada de degradar tanto los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  como las proteínas de acoplamiento excitación-contracción. Dichos procesos, aunque pueden parecer propios de una novela de ciencia ficción, son tan reales y complejos como el intrincado laberinto de un castillo encantado, donde cada puerta abierta a un nuevo mecanismo puede desencadenar eventos inesperados en el entramado celular.

Simultáneamente, la insuficiencia cardíaca (IC) y las enfermedades valvulares contribuyen al estiramiento de la pared auricular debido al incremento de presión

y volumen, lo que desencadena la fibrosis intersticial. Este fenómeno se relaciona directamente con el aumento de angiotensina II y TGF- $\beta$ 1, dos moléculas fundamentales en la activación de vías fibroproliferativas que alteran la matriz extracelular y crean barreras para la conducción eléctrica, facilitando así los circuitos de reentrada (19,20,21). Además, la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  no se queda atrás, pues activa proteasas y, a la par, el estrés oxidativo y la inflamación contribuyen a la degradación y alteración de las proteínas estructurales y funcionales. La remodelación de las conexinas, esenciales para la transmisión eléctrica, se ve comprometida, y la apoptosis de miocitos, exacerbada por la IC, agrava el adelgazamiento auricular y la fibrosis, formando un círculo vicioso que dificulta la reversión de la arritmia. Es casi como si el corazón, en un intento desesperado por mantenerse en pie, se autoconstruyera un entramado defectuoso que, a pesar de sus esfuerzos, resulta en un caos electrificante.

La inflamación crónica y el estrés oxidativo juegan un papel protagónico en el desarrollo de la miocardiopatía auricular, integrándose de manera casi teatral en el escenario del envejecimiento. Las citocinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ , se erigen como los actores principales que alteran la homeostasis tisular del corazón (22,23,24,25). Estos mediadores, liberados en el contexto de la activación del inflammasoma Nlrp3, inducen daño celular al promover la disfunción mitocondrial y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), lo que a su vez intensifica la respuesta inflamatoria. En un entorno donde cada molécula parece tener su propio drama, la activación del Nlrp3 se convierte en el catalizador que agrava el daño cardíaco y potencia la respuesta inflamatoria, demostrando que el corazón también puede tener sus momentos de rebelión contra el orden establecido.

Por otro lado, la senescencia celular y el fenotipo secretor asociado a la senescencia (FSAS) contribuyen a la generación de un microambiente inflamatorio que afecta de manera negativa a las células endoteliales y la función de los progenitores endoteliales (22,23,25). Este proceso, que recuerda a la acumulación de sabiduría (o de arrugas) en el organismo, favorece la aparición de una disfunción vascular que, en conjunto con la disbiosis de la microbiota intestinal, potencia la inflamación sistémica. La alteración de la barrera intestinal permite la translocación bacteriana, lo que incrementa los niveles de citocinas inflamatorias y crea un estado procoagulante, poniendo en jaque la integridad del sistema cardiovascular. Así, el envejecimiento y sus consecuencias moleculares se convierten en el telón de fondo de una patogenia que, aunque trágica en su avance, ofrece múltiples puntos de intervención terapéutica.

La remodelación auricular en la FA y la miocardiopatía auricular es un proceso multifacético que abarca tanto alteraciones eléctricas como estructurales. La

remodelación eléctrica, inducida por tasas auriculares persistentemente elevadas, conduce a un acortamiento del período refractario, lo que favorece la perpetuación de la arritmia (27,28,29). Este fenómeno, característico de la FA paroxística, puede evolucionar hacia formas más persistentes incluso en ausencia de una enfermedad cardíaca subyacente significativa (28,29,30). Paralelamente, la remodelación estructural se manifiesta en cambios en las dimensiones auriculares, alteraciones en la contractilidad y modificaciones a nivel ultraestructural, a menudo desencadenadas por condiciones como la hipertensión o la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). El estiramiento auricular y la activación neurohumoral no solo propician un ambiente propicio para la aparición de arritmias, sino que la propia FA, al generar sobrecarga hemodinámica, agrava esta remodelación, confirmando la interdependencia de estos procesos.

La fibrosis auricular se erige como uno de los elementos fundamentales en la persistencia de la FA, y su papel en la alteración de la electrofisiología cardíaca es innegable. Desde 1999, diversos estudios han evidenciado que el depósito excesivo de matriz extracelular interrumpe la continuidad de los haces musculares y, sumado a la proliferación de fibroblastos y su transformación en miofibroblastos, crea un sustrato apto para la formación de disparos ectópicos y circuitos de reentrada (30,31,32,33). Los modelos computacionales basados en imágenes por resonancia magnética (MRI) han aportado luz sobre la localización preferente de estos circuitos reentrantes en zonas con fibrosis parcial, donde se intercalan tejidos fibróticos y no fibróticos (30,31,35,36). La densidad y disposición heterogénea de la fibrosis en estas áreas se correlaciona con la estabilización de los circuitos, abriendo la puerta a terapias personalizadas que, mediante ablación guiada por modelos específicos del paciente, podrían revolucionar el manejo clínico de la FA (30,31,37). Esta compleja interacción, en la que la fibrosis no es simplemente un espectador sino un protagonista activo, destaca la importancia de abordar la enfermedad desde múltiples ángulos.

El diagnóstico de la FA y la miocardiopatía auricular se fundamenta en una serie de herramientas clínicas y tecnológicas que, al combinarse, ofrecen una visión integral de la condición. La palpación del pulso arterial y el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones siguen siendo pilares fundamentales para identificar irregularidades rítmicas en pacientes con síntomas como disnea, palpitaciones, síncope o dolor torácico (37,38,39). En situaciones en las que la FA es paroxística y el ECG estándar no logra capturar el episodio, se recurre a registros ambulatorios de ECG de 24 horas o dispositivos de monitoreo prolongado, lo que incrementa la sensibilidad diagnóstica. Además, el ratio CTx/PIIINP se presenta como un indicador crucial del equilibrio entre la degradación y la síntesis del colágeno en el tejido cardíaco (40,41,42,43). CTx, liberado durante la degradación del

colágeno tipo I, y PIIINP, marcador de síntesis activa del colágeno tipo III, permiten evaluar el recambio estructural y detectar un ambiente pro-fibrótico que podría favorecer alteraciones en la conducción eléctrica (41,44,45). La integración de estos biomarcadores con técnicas avanzadas de imagen, como la resonancia magnética cardíaca con realce tardío de gadolinio, proporciona una herramienta diagnóstica robusta y complementaria.

En la era de la medicina personalizada, emergen nuevos biomarcadores que permiten la detección temprana y la estratificación del riesgo en la miocardiopatía auricular. Las citoquinas de la familia de la interleucina-6, incluyendo IL-6, IL-11 y Oncostatin M, han captado la atención por su participación en procesos inflamatorios y fibróticos (46,47,48). IL-6, en particular, ejerce efectos duales al estimular la diferenciación de linfocitos Th17 y, al mismo tiempo, inhibir la formación de células T reguladoras, creando así un entorno proinflamatorio que puede desencadenar fibrosis (46,49). A este complejo entramado se suma el papel del microARN miR-21, un pequeño regulador génico cuya expresión se altera significativamente tras una lesión cardíaca (52,53,54). El miR-21, con su capacidad de modular la apoptosis y la fibrosis, se erige no solo como un marcador diagnóstico, sino también como un posible objetivo terapéutico, evidenciando la naturaleza dual de los procesos de protección y deterioro en el tejido cardíaco. Esta convergencia de marcadores moleculares abre nuevas vías para intervenciones terapéuticas precoces y personalizadas, brindando al clínico herramientas más precisas para anticipar y mitigar la progresión de la enfermedad.

El NT-proBNP se ha consolidado como un biomarcador esencial en el diagnóstico y la predicción de complicaciones en pacientes con FA e IC. Este péptido, liberado en respuesta al estrés hemodinámico, muestra niveles considerablemente elevados en la presencia de FA, diferenciándose de otras afecciones cardíacas y señalando la coexistencia de procesos patológicos cuando se asocia a la insuficiencia cardíaca (55,56,57). Su utilidad no se limita al diagnóstico, en el seguimiento de los pacientes, el NT-proBNP ha demostrado ser un predictor fiable de la aparición y progresión de la FA. En cuanto al tratamiento, la estrategia farmacológica continúa siendo la primera línea de abordaje, con el uso de fármacos antiarrítmicos que buscan restaurar y mantener el ritmo sinusal. Fármacos como la flecaínida, propafenona, y los bloqueadores del canal de potasio IKr, a pesar de sus limitaciones y riesgos, siguen desempeñando un papel relevante en el manejo de la FA (58,59,60,61). La amiodarona, pese a su eficacia, es una espada de doble filo debido a su toxicidad multiorgánica. Frente a estos desafíos, las investigaciones recientes se han enfocado en el desarrollo de terapias específicas que ataquen exclusivamente los canales iónicos atriales, ofreciendo la promesa de un control del ritmo sin comprometer la seguridad del paciente. La ablación con catéter, en sus diversas modalidades

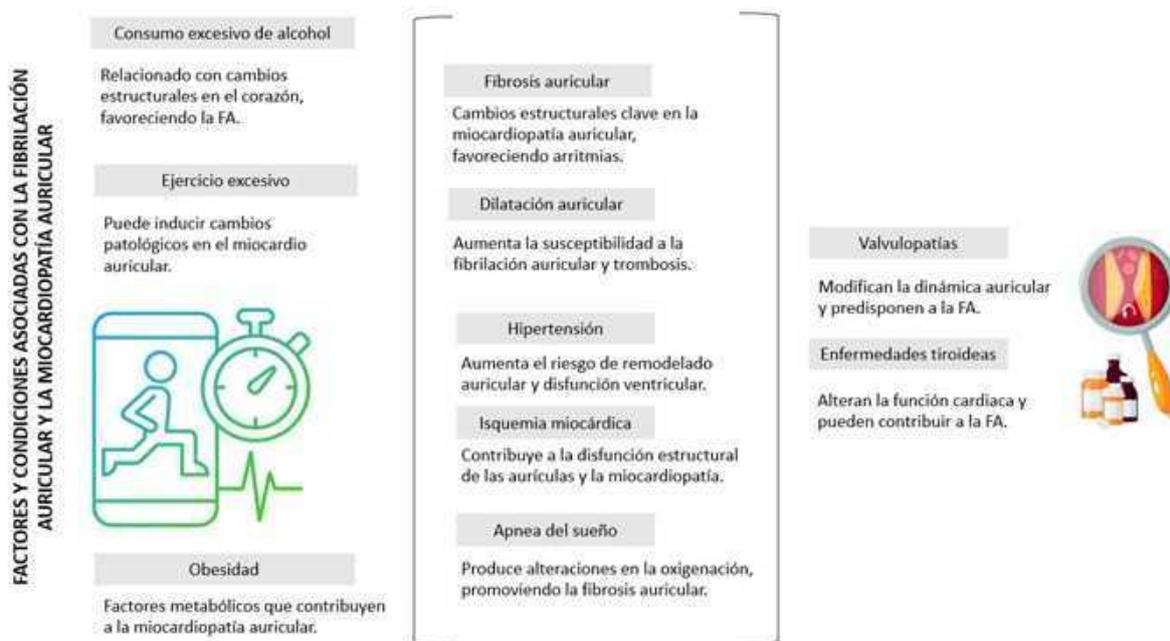
–incluyendo la radiofrecuencia (RF), la crioballoon (CBA) y la novedosa ablación por campo pulsado (PFA)– se erige como un avance revolucionario, proporcionando tasas de éxito superiores y tiempos de procedimiento reducidos (62,63,64).

La prevención de la miocardiopatía auricular no puede desvincularse del control de factores de riesgo como la hipertensión y la obesidad, condiciones que se han relacionado de manera ineludible con la disfunción cardiovascular (65,66,70,71). La obesidad, al inducir un estado inflamatorio crónico, desencadena una cascada de disfunciones vasculares, trombóticas y metabólicas, mientras que la hipertensión ejerce su influencia a través del aumento de la presión arterial y el estiramiento auricular (65,66,67). La pérdida de peso, incluso modesta, ha demostrado tener un impacto significativo en la reducción de las comorbilidades y en la mejora de la función cardiovascular. De forma casi poética, el control de estos factores no solo mitiga el riesgo de desarrollar FA y miocardiopatía auricular, sino que también puede revertir, en cierta medida, el daño estructural inducido por el exceso de presión y volumen, ofreciendo una ventana terapéutica en la que la intervención oportuna se traduce en una mejor calidad de vida (68,69,70,71).

El pronóstico en la miocardiopatía auricular se ve profundamente influenciado por la extensión de la fibrosis auricular, evidenciada por la presencia de áreas de bajo voltaje (LVA) en la aurícula izquierda. Estudios han demostrado que los pacientes con LVAs extensas ( $\geq 20$  cm<sup>2</sup>) presentan un riesgo significativamente mayor de eventos adversos, tales como muerte, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular (ACV) (68). La asociación independiente entre la presencia de LVAs y estos eventos compuestos subraya la importancia de evaluar

el grado de fibrosis como un indicador pronóstico crucial, sin que la recurrencia de la FA en sí misma pueda explicar completamente estos desenlaces adversos. En este sentido, la miocardiopatía auricular se consolida como un factor determinante del mal pronóstico a largo plazo, y la cuantificación precisa de las LVAs se convierte en una herramienta invaluable para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

Finalmente, las complicaciones cardiovasculares asociadas a la miocardiopatía auricular y la FA se presentan como un desafío clínico mayúsculo, ya que su coexistencia incrementa significativamente el riesgo de mortalidad, hospitalización e insuficiencia cardíaca. Los pacientes con miocardiopatía dilatada o hipertrófica que desarrollan FA muestran tasas de mortalidad y eventos adversos superiores a las de sus contrapartes sin FA (69,70). En particular, la miocardiopatía restrictiva y la FA se asocian con un riesgo incrementado en un 79% de sufrir un ACV, lo que evidencia la urgente necesidad de estrategias terapéuticas integrales. La ablación por catéter, al restaurar el ritmo sinusal y mejorar la función ventricular, se destaca como un tratamiento prometedor que, además de mitigar los síntomas, puede reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico a largo plazo (69,70,71). En este entramado de interacciones y complicaciones, el manejo adecuado de la FA y la miocardiopatía auricular requiere un enfoque multidisciplinario que abarque desde la prevención y el diagnóstico temprano hasta intervenciones terapéuticas personalizadas, recordándonos con un guiño a la ironía de la medicina que, a pesar de la complejidad del corazón, cada latido nos invita a descubrir nuevos caminos en la búsqueda de la salud (68,69,70,71). **Ver Figura No.1.**



**Figura No.1:** Factores y condiciones asociadas con la fibrilación auricular y la miocardiopatía auricular. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas -(28,29,30, 65,66,67,69,70,71).

## Discusión

La gestión de la FA y la MA sigue siendo un reto clínico, dada la complejidad de su diagnóstico y tratamiento. Si bien los tratamientos farmacológicos son fundamentales, los avances en la ablación con catéter ofrecen nuevas oportunidades terapéuticas, especialmente en pacientes con FA persistente o sintomática. La ablación, en particular el aislamiento de venas pulmonares, ha demostrado ser más efectiva que los medicamentos antiarrítmicos tradicionales, con mejoras significativas en términos de tasas de éxito y reducción de complicaciones. A pesar de estos avances, la implementación de tratamientos más selectivos y menos invasivos sigue siendo un área de investigación activa. Además, los estudios que evidencian la correlación entre la hipertensión, la obesidad y el desarrollo de FA y MA refuerzan la necesidad de un enfoque preventivo en la atención cardiovascular. En este contexto, la pérdida de peso y el control de la hipertensión se posicionan como estrategias clave para mejorar la salud cardiovascular. Por otro lado, la presencia de fibrosis en la aurícula izquierda, a través de áreas de bajo voltaje, resalta la importancia de la monitorización constante en pacientes con FA para prevenir complicaciones graves como insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular.

## Discussion

*Managing AF and AC remains a clinical challenge given the complexity of their diagnosis and treatment. While pharmacological treatments are fundamental, advances in catheter ablation provide new therapeutic opportunities, especially for patients with persistent or symptomatic AF. Pulmonary vein isolation, in particular, has demonstrated superior efficacy compared to traditional antiarrhythmic drugs, significantly improving success rates and reducing complications. Despite these advances, the development of more selective and less invasive treatments continues to be an active area of research. Studies demonstrating the correlation between hypertension, obesity, and the development of AF and AC underscore the need for a preventive approach in cardiovascular care. In this context, weight loss and blood pressure control are key strategies to improve overall cardiovascular health. Furthermore, the presence of fibrosis in the left atrium, evidenced by low-voltage areas, highlights the importance of continuous monitoring in AF patients to anticipate severe complications such as heart failure and stroke.*

## Conclusión

La FA y la MA son patologías interrelacionadas que impactan significativamente la salud cardiovascular, especialmente en poblaciones envejecidas. La FA, a pesar de ser uno de los trastornos cardíacos más comunes, sigue siendo un desafío debido a sus complicaciones y la variabilidad en su respuesta al tratamiento. Aunque el control farmacológico es el enfoque principal, los avances recientes en la ablación con catéter, como el aislamiento de venas pulmonares, y técnicas innovadoras como la ablación por radiofrecuencia y la criobalón, han mejorado la eficacia y la seguridad de los procedimientos. Además, el control adecuado de factores de riesgo como la hipertensión y la obesidad juega un papel crucial en la prevención de complicaciones graves, como la miocardiopatía auricular y el accidente cerebrovascular. La presencia de áreas de bajo voltaje en la aurícula izquierda, asociadas a fibrosis, representa un factor importante de pronóstico desfavorable. Por lo tanto, un enfoque integral y personalizado en el manejo de la FA y MA es esencial para mejorar los resultados a largo plazo de los pacientes. Recomendaciones para médicos. (28,29,30, 65,66,67,69,70,71).

1. Implementar un enfoque multidisciplinario en el manejo de la FA y MA, integrando cardiología, endocrinología y nutrición para abordar factores de riesgo subyacentes.
2. Considerar la ablación con catéter, particularmente el aislamiento de venas pulmonares, como opción de tratamiento en pacientes con FA persistente o sintomática que no responden a la farmacoterapia.
3. Priorizar la evaluación de la función cardíaca mediante electrocardiografía y ecocardiografía en pacientes con FA para identificar posibles áreas de bajo voltaje y fibrosis.
4. Realizar un manejo integral de la hipertensión y obesidad, promoviendo la pérdida de peso como estrategia clave para reducir el riesgo de progresión a miocardiopatía auricular.
5. Vigilar de cerca los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas estructurales, para evitar complicaciones adicionales.
6. Promover la educación al paciente sobre la importancia del control de la FA, la adherencia al tratamiento y la modificación de estilo de vida para prevenir complicaciones a largo plazo.
7. Participar activamente en la investigación de nuevas tecnologías, como la ablación por campo pulsado, que podrían ofrecer alternativas más seguras y eficaces en el tratamiento de la FA y MA.

## Conclusion

*Atrial fibrillation (AF) and atrial cardiomyopathy (AC) are interrelated pathologies that significantly impact cardiovascular health, particularly in the elderly. Despite being one of the most common cardiac disorders, AF remains challenging due to its complications and variable treatment responses. Although pharmacological management is the primary approach, recent advances in catheter ablation—such as pulmonary vein isolation, radio-frequency ablation, and cryoballoon techniques—have enhanced both efficacy and safety. Effective control of risk factors, notably hypertension and obesity, is crucial in preventing severe complications, including AC and stroke. The presence of low-voltage areas in the left atrium, associated with fibrosis, serves as an important unfavorable prognostic factor. Therefore, an integrated and personalized management approach for AF and AC is essential to improve long-term patient outcomes. Recommendations for Clinicians:*

1. *Implement a multidisciplinary approach that integrates cardiology, endocrinology, and nutrition to address underlying risk factors.*
2. *Consider catheter ablation, particularly pulmonary vein isolation, for patients with persistent or symptomatic AF unresponsive to pharmacotherapy.*
3. *Prioritize cardiac function evaluation through electrocardiography and echocardiography to detect low-voltage areas and fibrosis.*
4. *Manage hypertension and obesity comprehensively, promoting weight loss as a key strategy to reduce progression to AC.*
5. *Closely monitor pharmacological treatment side effects, especially in patients with structural heart disease.*
6. *Educate patients on AF management, treatment adherence, and lifestyle modifications to prevent long-term complications.*
7. *Actively participate in research on emerging technologies, such as pulsed field ablation, which may offer safer and more effective alternatives for treating AF and AC.*

## Publicación

Este artículo no ha sido presentado en forma de comunicación oral o escrita en ningún congreso o jornada científica.

## Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

## Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

## Declaración sobre Inteligencias Artificial Generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

## Declaración de contribuciones de autoría

**JACL:** Revisión bibliográfica especializada, curación de datos, redacción del borrador original, integración de fuentes sobre remodelado auricular, fisiopatología e innovaciones diagnósticas en fibrilación auricular, edición y estructuración del manuscrito.

**JAVL:** Validación metodológica, análisis fisiopatológico detallado, contextualización de los hallazgos en ciencias básicas médicas, contribución en la elaboración del marco conceptual y revisión crítica del contenido.

**RACG:** Aporte clínico desde la medicina interna, análisis de implicaciones terapéuticas, revisión de guías actuales, participación en redacción de la sección terapéutica y ajuste de criterios clínicos aplicables a 2025.

**JDMA:** Apoyo en la recolección y síntesis de literatura clínica, colaboración en la sección de diagnóstico por imagen y biomarcadores, edición preliminar del manuscrito.

**NALG:** Supervisión académica general, integración del enfoque cardiológico, análisis crítico de las opciones terapéuticas contemporáneas, validación del contenido final y edición técnica especializada del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732. PMID: 28450367; PMCID: PMC5500874.
2. Bizhanov KA, Abzaliev KB, Baimbetov AK, Sarsenbayeva AB, Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023 Jan;34(1):153-165. doi: 10.1111/jce.15759. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36434795.
3. Brundel, B.J.J.M., Ai, X., Hills, M.T. et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers* 8, 21 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00347-9>
4. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Ketikoglou DG. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015 Nov;66(5):361-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.04.002. Epub 2015 May 7. PMID: 25959929.
5. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 8;70(6):756-765. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.033. PMID: 28774383.
6. Shoureshi P, Tan AY, Koneru J, Ellenbogen KA, Kaszala K, Huizar JF. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jun 4;83(22):2214-2232. doi: 10.1016/j.jacc.2024.03.416. PMID: 38811098.
7. Kittipibul V, Laufer-Perl M, Balakumaran K, Costanzo MR, Marwick TH, Alenezi F, Mohan RC, Thohan V, Bhatt K, Friedmann RH, Smart F, Eckman PM, Saraon T, Biegus J, Paitazoglou C, Hamid N, Amin R, Tong A, Fudim M. Atrial Mechanics, Atrial Cardiomyopathy and Impact of Atrial Interventions. *J Card Fail*. 2024 Oct;30(10):1355-1366. doi: 10.1016/j.cardfail.2024.06.017. PMID: 39389746.
8. Kariki O, Vlachos K, Dragasis S, Tsetika EG, Perlepe K, Saplaouras A, Nyktari E, Efremidis M, Letsas KP. Atrial cardiomyopathy: Diagnosis, clinical implications and unresolved issues in anticoagulation therapy. *J Electrocardiol*. 2023 Jan-Feb;76:1-10. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.012. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36370545.
9. Baman JR, Cox JL, McCarthy PM, Kim D, Patel RB, Passman RS, Wilcox JE. Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021 Oct;32(10):2845-2853. doi: 10.1111/jce.15083. Epub 2021 Jul 16. PMID: 33993617; PMCID: PMC9008743.
10. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S; Document Reviewers: EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016 Oct;18(10):1455-1490. doi: 10.1093/europace/euw161. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27402624; PMCID: PMC6392440.
11. Herraiz-Martínez A, Llach A, Tarifa C, Gandía J, Jiménez-Sabado V, Lozano-Velasco E, Serra SA, Vallmitjana A, Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Benítez R, Aranega A, Muñoz-Guijosa C, Franco D, Cinca J, Hove-Madsen L. The 4q25 variant rs13143308T links risk of atrial fibrillation to defective calcium homeostasis. *Cardiovasc Res*. 2019 Mar 1;115(3):578-589. doi: 10.1093/cvr/cvy215. PMID: 30219899; PMCID: PMC6383060.
12. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH, Rotering H, Fortmueller L, Laakmann S, Verheule S, Schotten U, Fabritz L, Brown NA. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011 Apr;4(2):123-33. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958058. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21282332.
13. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 6;63(17):1715-23. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.023. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24530673; PMCID: PMC4008692.
14. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Van Gelder IC. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018 Jun;7(2):118-127. doi: 10.15420/aer.2018.18.2. PMID: 29967684; PMCID: PMC6020195.
15. Gallagher C, Hendriks JM, Mahajan R, Middeldorp ME, Elliott AD, Pathak RK, Sanders P, Lau DH. Lifestyle management to prevent and treat atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016 Jul;14(7):799-809. doi: 10.1080/14779072.2016.1179581. Epub 2016 May 3. PMID: 27112903.
16. Jacob L. Nurse-led clinics for atrial fibrillation: managing risk factors. *Br J Nurs*. 2017 Dec 14;26(22):1245-1248. doi: 10.12968/bjon.2017.26.22.1245. PMID: 29240471.
17. Corradi, D., Callegari, S., Maestri, R. et al. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 5, 782–796 (2008). <https://doi.org/10.1038/npcardio1370>
18. Ohkusa T, Ueyama T, Yamada J, Yano M, Fujimura Y, Esato K, Matsuzaki M. Alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> regulatory proteins in the atrial tissue of patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jul;34(1):255-63. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00169-2. PMID: 10400019.
19. Schoonderwoerd BA, Ausma J, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Blaauw EH, Van Gelder IC. Atrial ultrastructural changes during experimental atrial tachycardia depend on high ventricular rate. *J Car-*

- diovasc Electrophysiol. 2004 Oct;15(10):1167-74. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.03693.x. PMID: 15485442.
20. Suzuki K, Imajoh S, Emori Y, Kawasaki H, Minami Y, Ohno S. Calcium-activated neutral protease and its endogenous inhibitor. Activation at the cell membrane and biological function. FEBS Lett. 1987 Aug 17;220(2):271-7. doi: 10.1016/0014-5793(87)80828-1. PMID: 3038617.
  21. Brundel BJ, Henning RH, Kampinga HH, Van Gelder IC, Crijns HJ. Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 2002 May;54(2):315-24. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00222-5. PMID: 12062337.
  22. Karakasis P, Theofilis P, Vlachakis PK, Korantzopoulos P, Patoulias D, Antoniadis AP, Fragakis N. Atrial Fibrrosis in Atrial Fibrillation: Mechanistic Insights, Diagnostic Challenges, and Emerging Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. 2024 Dec 30;26(1):209. doi: 10.3390/ijms26010209. PMID: 39796066; PMCID: PMC11720255.
  23. de Almeida AJPO, de Almeida Rezende MS, Dantas SH, de Lima Silva S, de Oliveira JCPL, de Lourdes Assunção Araújo de Azevedo F, Alves RMFR, de Menezes GMS, Dos Santos PF, Gonçalves TAF, Schini-Kerth VB, de Medeiros IA. Unveiling the Role of Inflammation and Oxidative Stress on Age-Related Cardiovascular Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2020 May 8;2020:1954398. doi: 10.1155/2020/1954398. PMID: 32454933; PMCID: PMC7232723.
  24. Kumar M, Babaei P, Ji B, Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. Nutr Healthy Aging. 2016 Oct 27;4(1):3-16. doi: 10.3233/NHA-150002. PMID: 28035338; PMCID: PMC5166512.
  25. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. Blood. 1995 Jun 1;85(11):3144-9. PMID: 7756646.
  26. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. J Am Med Dir Assoc. 2013 Dec;14(12):877-82. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23792036.
  27. McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. J Cell Biol. 2018 Jan 2;217(1):65-77. doi: 10.1083/jcb.201708092. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29114066; PMCID: PMC5748990.
  28. Murakata Y, Yamagami F, Murakoshi N, Xu D, Song Z, Li S, Okabe Y, Aonuma K, Yuan Z, Mori H, Aonuma K, Tajiri K, Ieda M. Electrical, structural, and autonomic atrial remodeling underlies atrial fibrillation in inflammatory atrial cardiomyopathy. Front Cardiovasc Med. 2023 Jan 19;9:1075358. doi: 10.3389/fcvm.2022.1075358. PMID: 36741841; PMCID: PMC9892626.
  29. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Crijns HJ. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. Prog Cardiovasc Dis. 2005 Nov-Dec;48(3):153-68. doi: 10.1016/j.pcad.2005.06.014. PMID: 16271942.
  30. Beyer C, Tokarska L, Stühlinger M, Feuchtner G, Hintringer F, Honold S, Fiedler L, Schönbauer MS, Schönbauer R, Plank F. Structural Cardiac Remodeling in Atrial Fibrillation. JACC Cardiovasc Imaging. 2021 Nov;14(11):2199-2208. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.04.027. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34147453.
  31. Nattel S. How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence: in silico findings, clinical observations, and experimental data. Cardiovasc Res. 2016 Jun 1;110(3):295-7. doi: 10.1093/cvr/cvw092. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27131507; PMCID: PMC4872882.
  32. ue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 2011 Mar 1;89(4):744-53. doi: 10.1093/cvr/cvq329. Epub 2010 Oct 20. PMID: 20962103; PMCID: PMC3039247.
  33. lochiver S, Muñoz V, Vikstrom KL, Taffet SM, Berenfeld O, Jalife J. Electrotonic myofibroblast-to-myocyte coupling increases propensity to reentrant arrhythmias in two-dimensional cardiac monolayers. Biophys J. 2008 Nov 1;95(9):4469-80. doi: 10.1529/biophysj.108.136473. Epub 2008 Jul 25. PMID: 18658226; PMCID: PMC2567962.
  34. Miragoli M, Salvarani N, Rohr S. Myofibroblasts induce ectopic activity in cardiac tissue. Circ Res. 2007 Oct 12;101(8):755-8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.160549. Epub 2007 Sep 13. Erratum in: Circ Res. 2007 Nov 9;101(10):e114. PMID: 17872460.
  35. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, Wilson B, Cates J, Harrison A, Ranjan R, Burgon NS, Greene T, Kim D, Dibella EV, Parker D, Macleod RS, Marrouche NF. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014 Feb;7(1):23-30. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000689. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24363354; PMCID: PMC4086672.
  36. Allesie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Dec;3(6):606-15. doi: 10.1161/CIRCEP.109.910125. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20719881.
  37. Anbalagan, T., Nath, M.K. & Anbalagan, A. Detection of Atrial Fibrillation from ECG Signal Using Efficient Feature Selection and Classification. Circuits Syst Signal Process 43, 5782–5808 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00034-024-02727-w>
  38. Atrial fibrillation: diagnosis and management. Lon-

- don: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 30. (NICE Guideline, No. 196.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571337/>
39. National Guideline Centre (UK). Effectiveness of tests for detection: Atrial fibrillation: diagnosis and management: Evidence review A. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Apr. (NICE Guideline, No. 196.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571334/>
  40. Ionin VA, Baranova EI, Zaslavskaya EL, Petrishcheva EY, Morozov AN, Shlyakhto EV. Galectin-3, N-terminal Propeptides of Type I and III Procollagen in Patients with Atrial Fibrillation and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 8;21(16):5689. doi: 10.3390/ijms21165689. PMID: 32784491; PMCID: PMC7461109.
  41. Dupuy AM, Kuster N, Curinier C, Huet F, Plawecki M, Solecki K, Roubille F, Cristol JP. Exploring collagen remodeling and regulation as prognosis biomarkers in stable heart failure. *Clin Chim Acta.* 2019 Mar;490:167-171. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.042. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30179616.
  42. Ding Y, Wang Y, Zhang W, Jia Q, Wang X, Li Y, Lv S, Zhang J. Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis. *Aging Dis.* 2020 Oct 1;11(5):1157-1174. doi: 10.14336/AD.2020.0604. PMID: 33014530; PMCID: PMC7505259.
  43. Kuster N, Huet F, Dupuy AM, Akodad M, Battistella P, Agullo A, Leclercq F, Kalmanovich E, Meilhac A, Aguilhon S, Cristol JP, Roubille F. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):2230-2239. doi: 10.1002/ehf2.12680. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32649062; PMCID: PMC7524044.
  44. Sokal A, Lenarczyk R, Kowalski O, Mitrega K, Pluta S, Stabryla-Deska J, Streb W, Urbanik Z, Krzeminski TF, Kalarus Z. Prognostic value of collagen turnover biomarkers in cardiac resynchronization therapy: A subanalysis of the TRUST CRT randomized trial population. *Heart Rhythm.* 2016 May;13(5):1088-1095. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.12.036. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26776557.
  45. Huet F, Dupuy AM, Duflos C, Reis CA, Kuster N, Aguilhon S, Cristol JP, Roubille F. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor strongly predicts global mortality in acute heart failure patients: insight from the STADE-HF registry. *Future Sci OA.* 2021 Mar 29;7(5):FSO697. doi: 10.2144/fsoa-2020-0197. PMID: 34046195; PMCID: PMC8147742.
  46. Feng Y, Ye D, Wang Z, Pan H, Lu X, Wang M, Xu Y, Yu J, Zhang J, Zhao M, Xu S, Pan W, Yin Z, Ye J, Wan J. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar 23;9:818890. doi: 10.3389/fcvm.2022.818890. PMID: 35402550; PMCID: PMC8983865.
  47. Ye J, Wang Y, Wang Z, Liu L, Yang Z, Wang M, Xu Y, Ye D, Zhang J, Lin Y, Ji Q, Wan J. Roles and Mechanisms of Interleukin-12 Family Members in Cardiovascular Diseases: Opportunities and Challenges. *Front Pharmacol.* 2020 Mar 4;11:129. doi: 10.3389/fphar.2020.00129. PMID: 32194399; PMCID: PMC7064549.
  48. Hanisch A, Dieterich KD, Dietzmann K, Lüdecke K, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lehnert H. Expression of members of the interleukin-6 family of cytokines and their receptors in human pituitary and pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4411-4. doi: 10.1210/jcem.85.11.7122. PMID: 11095488.
  49. Liu F, Aubin JE, Malaval L. Expression of leukemia inhibitory factor (LIF)/interleukin-6 family cytokines and receptors during in vitro osteogenesis: differential regulation by dexamethasone and LIF. *Bone.* 2002 Jul;31(1):212-9. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00806-2. PMID: 12110437.
  50. Nogueira-Silva C, Piai P, Carvalho-Dias E, Veiga C, Moura RS, Correia-Pinto J. The role of glycoprotein 130 family of cytokines in fetal rat lung development. *PLoS One.* 2013 Jun 24;8(6):e67607. doi: 10.1371/journal.pone.0067607. PMID: 23826327; PMCID: PMC3691159.
  51. Xu S, Zhang J, Liu J, Ye J, Xu Y, Wang Z, Yu J, Ye D, Zhao M, Feng Y, Pan W, Wang M, Wan J. The role of interleukin-10 family members in cardiovascular diseases. *Int Immunopharmacol.* 2021 May;94:107475. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107475. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33662690.
  52. Surina S, Fontanella RA, Scisciola L, Marfella R, Paolisso G, Barbieri M. miR-21 in Human Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 27;8:767064. doi: 10.3389/fcvm.2021.767064. Erratum in: *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 25;9:913429. doi: 10.3389/fcvm.2022.913429. PMID: 34778418; PMCID: PMC8578278.
  53. Angelopoulos A, Oikonomou E, Antonopoulos A, Theofilis P, Zisimos K, Katsarou O, Gazouli M, Lazaros G, Papanikolaou P, Siasos G, Tousoulis D, Tsioufis K, Vlachopoulos C. Expression of Circulating miR-21 and -29 and their Association with Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Med Chem.* 2024;31(25):3987-3996. doi: 10.2174/0109298673286017240103073130. PMID: 38299392.
  54. Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi MA, Papa L, Carverretta E, Da Costa Martins P, Contaldi C, Sacconi Jotti G, Franzone A, Galastri L, Latronico MV, Imbriaco M, Esposito G, De Windt L, Betocchi S, Condorelli G. Circulating miR-29a, among other up-regulated microRNAs, is the only biomarker for both hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar 11;63(9):920-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.041. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24161319.
  55. Werhahn SM, Becker C, Mende M, Haarmann H, Nolte K, Laufs U, Zeynalova S, Löffler M, Dargès N,

- Husser D, Dörr M, Gross S, Felix SB, Petersmann A, Herrmann-Lingen C, Binder L, Scherer M, Hasenfuß G, Pieske B, Edelmann F, Wachter R. NT-pro-BNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *ESC Heart Fail.* 2022 Feb;9(1):100-109. doi: 10.1002/ehf2.13703. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34850596; PMCID: PMC8788004.
56. Kristensen SL, Jhund PS, Mogensen UM, Rørth R, Abraham WT, Desai A, Dickstein K, Rouleau JL, Zile MR, Swedberg K, Packer M, Solomon SD, Køber L, McMurray JJV; PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Committees and Investigators. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Circ Heart Fail.* 2017 Oct;10(10):e004409. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004409. PMID: 29018174.
57. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Rørth R, Anand IS, Carson PE, Desai AS, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD, Zile MR, Køber L, McMurray JJV. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Risk Prediction in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction According to Atrial Fibrillation Status. *Circ Heart Fail.* 2019 Mar;12(3):e005766. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005766. PMID: 30871349.
58. Burashnikov A, Antzelevitch C. New pharmacological strategies for the treatment of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009 Jul;14(3):290-300. doi: 10.1111/j.1542-474X.2009.00305.x. PMID: 19614642; PMCID: PMC2714478.
59. Carlsson L, Duker G, Jacobson I. New pharmacological targets and treatments for atrial fibrillation. *Trends Pharmacol Sci.* 2010 Aug;31(8):364-71. doi: 10.1016/j.tips.2010.05.001. Epub 2010 May 31. PMID: 20605645.
60. Burashnikov A, Antzelevitch C. New developments in atrial antiarrhythmic drug therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2010 Mar;7(3):139-48. doi: 10.1038/nrcardio.2009.245. PMID: 20179721; PMCID: PMC2844858.
61. Burashnikov A, Antzelevitch C. Novel pharmacological targets for the rhythm control management of atrial fibrillation. *Pharmacol Ther.* 2011 Dec;132(3):300-13. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.08.002. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21867730; PMCID: PMC3205214.
62. Singh S, Garg L, Kanjwal MY, Bliden K, Tantry US, Gurbel PA, Alraies MC, Damluji AA. Catheter Ablation in Atrial Fibrillation: Recent Advances. *J Clin Med.* 2024 Dec 17;13(24):7700. doi: 10.3390/jcm13247700. PMID: 39768622; PMCID: PMC11679530.
63. Füting A, Neven K, Bordignon S, Reichlin T, Blaauw Y, Hansen J, Adelino R, Ouss A, Roten L, Mulder BA, Ruwald MH, Mené R, van der Voort P, Reinsch N, Kueffer T, Boveda S, Albrecht EM, Raybuck JD, Sutton B, Chun KRJ, Schmidt B. Pulsed Field Ablation as First-Line Therapy for Atrial Fibrillation: A Substudy of the EU-PORIA Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2024 Dec;17(12):e013088. doi: 10.1161/CIRCEP.124.013088. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39601122.
64. Arbelo E, De Ponti R, Cohen L, Pastor L, Costa G, Hempel M, Grima D. Clinical and economic impact of first-line or drug-naïve catheter ablation and delayed second-line catheter ablation for atrial fibrillation using a patient-level simulation model. *J Med Econ.* 2024 Jan-Dec;27(1):1168-1179. doi: 10.1080/13696998.2024.2399438. Epub 2024 Sep 18. PMID: 39254662.
65. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017 Oct;29(S1):S3-S14. doi: 10.1002/2327-6924.12510. PMID: 29024553; PMCID: PMC6088226.
66. Bray G, Look M, Ryan D. Treatment of the obese patient in primary care: targeting and meeting goals and expectations. *Postgrad Med.* 2013 Sep;125(5):67-77. doi: 10.3810/pgm.2013.09.2692. PMID: 24113665.
67. Nori Janosz KE, Miller WM, Odom J, Lillystone M, McCullough PA. Optimal diabetes management during medical weight loss for cardiovascular risk reduction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005 Jul;3(4):761-75. doi: 10.1586/14779072.3.4.761. PMID: 16076284.
68. Masuda M, Matsuda Y, Uematsu H, Sugino A, Ooka H, Kudo S, Fujii S, Asai M, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Tsujimura T, Hata Y, Higashino N, Nakao S, Mano T. Prognostic impact of atrial cardiomyopathy: Long-term follow-up of patients with and without low-voltage areas following atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2024 Apr;21(4):378-386. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.12.016. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38157922.
69. Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lip GYH. Atrial Fibrillation in Patients With Cardiomyopathy: Prevalence and Clinical Outcomes From Real-World Data. *J Am Heart Assoc.* 2021 Dec 7;10(23):e021970. doi: 10.1161/JAHA.121.021970. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779218; PMCID: PMC9075382.
70. Fuertes-Kenneally L, Manresa-Rocamora A, Blasco-Peris C, Ribeiro F, Sempere-Ruiz N, Sarabia JM, Climent-Paya V. Effects and Optimal Dose of Exercise on Endothelial Function in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Open.* 2023 Feb 4;9(1):8. doi: 10.1186/s40798-023-00553-z. PMID: 36739344; PMCID: PMC9899305.
71. Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lane DA, Thijssen DHJ, Lip GYH. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation and All-Cause Mortality Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun 15;10(12):e020804. doi: 10.1161/JAHA.121.020804. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34096332; PMCID: PMC8477861.

# Influencia de los metabolitos microbianos en la función de las células T en el microambiente tumoral

DOI: 10.5281/zenodo.15828628

García-Espada, C. Chocue-Tumbo, B. Medina-Ortega, M.A.  
*"Influencia de los metabolitos microbianos en la función de las células T en el microambiente tumoral"*  
SANUM 2025, 9(3) 88-93

## AUTORES

### Camilo García Espada

M.D- Egresado, Universidad Libre seccional Cali, Colombia. <https://orcid.org/0009-0006-2309-4865>

### Bernardo Chocue Tumbo

Fga- Universidad del Cauca, Colombia.

### Marco Antonio Medina

Ortega M.D- Especialista en Cirugía General, Universidad del Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5047-5229>

### Autor de

### Correspondencia:

Camilo García Espada

 camilogarciaespada@gmail.com

### Tipo de artículo:

Artículo de revisión

### Sección:

Medicina General e Inmunología

**F. recepción:** 07-04-2025

**F. aceptación:** 16-06-2025

**DOI:** 10.5281/zenodo.15828628

## Resumen

La interacción entre el microbioma y el sistema inmunológico ha emergido como un componente clave en la fisiopatología del cáncer y en la eficacia de las terapias inmunológicas. Esta revisión reflexiona sobre el papel de los metabolitos microbianos, especialmente los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), en la modulación de la función de las células T dentro del microambiente tumoral. Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en bases como PubMed, Nature y Medline, analizando artículos relevantes publicados en los últimos años. Los hallazgos sugieren que la disbiosis intestinal disminuye la producción de AGCC, lo cual compromete la eficacia de las células T citotóxicas y la respuesta antitumoral. Además, se destaca la influencia del microbioma sobre la respuesta antiviral y la efectividad de inmunoterapias, como el bloqueo de puntos de control. Las conclusiones apuntan a la necesidad de estrategias personalizadas que integren probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal (FMT) para optimizar la inmunidad y los resultados clínicos en pacientes oncológicos. Esta revisión propone que la manipulación dirigida del microbioma representa una vía terapéutica prometedora en la inmunooncología moderna.

### Palabras clave:

Microbiota;  
Linfocitos T;  
Disbiosis;  
Inmunoterapia;  
Cáncer.

# ***Influence of microbial metabolites on T cell function in the tumor microenvironment***

## ***Abstract***

*The interaction between the microbiome and the immune system has emerged as a key factor in cancer pathophysiology and the effectiveness of immunotherapies. This article reflects on the role of microbial metabolites—particularly short-chain fatty acids (SCFAs)—in modulating T cell function within the tumor microenvironment. A systematic literature review was conducted using databases such as PubMed, Nature, and Medline, focusing on relevant publications from recent years. Findings indicate that gut dysbiosis reduces SCFA production, impairing cytotoxic T cell activity and antitumor responses. Moreover, the microbiome significantly influences antiviral immunity and the success of immunotherapies, including immune checkpoint blockade. The conclusions underscore the need for personalized strategies involving probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT) to enhance immune performance and clinical outcomes in oncology. This review proposes that targeted microbiome modulation represents a promising therapeutic avenue in modern immunoncology.*

### **Key words:**

Microbiota;  
T-Lymphocytes;  
Dysbiosis;  
Immunotherapy;  
Neoplasms.

## Introducción

La interacción entre el microbioma y el sistema inmunológico se ha consolidado como un campo crucial en la investigación del cáncer. La disbiosis, definida como un desequilibrio en las comunidades microbianas que residen en nuestro organismo, puede afectar significativamente la eficacia de las células T, componentes esenciales en la respuesta inmunitaria antitumoral (1,2). En individuos con disbiosis, la producción alterada de metabolitos beneficiosos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), puede reducir la capacidad de reconocimiento y eliminación de células cancerosas por parte de las células T. Por lo tanto, un microbioma saludable es esencial tanto para la homeostasis inmunológica como para potenciar las terapias inmunológicas (1,3).

## Metodología

Este artículo se basa en una revisión de literatura estructurada como reflexión al tema de metabolitos microbianos en la función de las células t en el microambiente tumoral, donde se analizan estudios recientes sobre la relación entre el microbioma y la función de las células T en el contexto del microambiente tumoral. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de publicaciones científicas relevantes en NATURE, Pubmed y Medline que abordaran la disbiosis y su impacto en la respuesta inmunitaria frente al cáncer. Los hallazgos se organizaron en secciones temáticas, permitiendo una comprensión clara de cómo la disbiosis del microbioma influye en la eficacia de las células T y las implicaciones para la inmunoterapia.

## Resultados

El microbioma humano, formado por una vasta comunidad de bacterias, virus, hongos y protozoos, influye directamente en múltiples funciones fisiológicas, incluida la regulación inmunitaria. Factores externos como una dieta inadecuada o el uso excesivo de antibióticos pueden causar disbiosis, provocando consecuencias negativas sobre la salud, incluyendo la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes e infecciones, así como la progresión tumoral (1-3). La disbiosis puede reducir la producción de metabolitos esenciales, especialmente los AGCC, cruciales para el correcto funcionamiento de las células T frente a las células tumorales (2,4,5). Actualmente, se investiga cómo estas interacciones pueden aprovecharse para desarrollar tratamientos oncológicos

novedosos, representando una prometedora área terapéutica personalizada (2,4,6).

Los AGCC, particularmente acetato, propionato y butirato, son producto de la fermentación bacteriana de fibras en el intestino y desempeñan funciones inmunomoduladoras esenciales. El butirato, por ejemplo, favorece la diferenciación de células T CD4+ en células T reguladoras (Tregs), indispensables para mantener la tolerancia inmunológica y prevenir la autoinmunidad (1-4). Durante la disbiosis, la disminución de AGCC perjudica la activación y eficacia de las células T citotóxicas CD8+, esenciales para combatir tumores. Modelos animales muestran que la reducción en los niveles de butirato se correlaciona con una respuesta inmunitaria debilitada y menor control tumoral (1,7,8). Además, un aumento desproporcionado de Tregs puede suprimir la función de células T efectoras, comprometiendo la eliminación tumoral y reduciendo la eficacia de tratamientos inmunológicos (1,2,7-9).

Más allá del impacto directo sobre las células T, la disbiosis afecta ampliamente al sistema inmunológico, incluyendo la acumulación de metabolitos nocivos, como el lactato, que inhiben la función antitumoral de las células T, acelerando la progresión tumoral (1,7,9,10). Investigaciones recientes revelan que la eficacia de terapias inmunológicas como el bloqueo de puntos de control depende significativamente de la composición bacteriana intestinal. Bacterias como *Bacteroides fragilis* potencian la activación inmunitaria necesaria para estas terapias. En su ausencia, la respuesta inmunológica y las tasas de éxito terapéutico disminuyen notablemente (1,2,6,11).

La influencia del microbioma no se limita a la respuesta antitumoral, sino que también es crucial en la respuesta antiviral. La disbiosis puede alterar la homeostasis intestinal y debilitar la respuesta inmunitaria mediada por células T, especialmente las células T gamma delta ( $\gamma\delta$ ), aumentando así la vulnerabilidad a infecciones virales (1,3). Estas células, ubicadas principalmente en mucosas intestinales, son moduladas por metabolitos microbianos, lo cual sugiere que una manipulación adecuada del microbioma podría optimizar la resistencia antiviral y mejorar la inmunidad general (1-3).

El microambiente tumoral (MET) es una red compleja de células tumorales, inmunitarias, fibroblastos y componentes de matriz extracelular. Las interacciones entre el microbioma y el MET son bidireccionales; mientras las células tumorales pueden modificar el entorno a su favor, la composición microbiana puede verse alterada por condiciones específicas del MET, favoreciendo la disbiosis y reduciendo la eficacia inmunitaria (1-3). Restaurar un microbioma saludable podría romper este ciclo

negativo, mejorando significativamente la actividad inmunitaria antitumoral. Modelos animales han mostrado que la introducción de bacterias beneficiosas fortalece las células T y mejora la eficacia de tratamientos contra el cáncer (1,12,13).

Dada la variabilidad interindividual del microbioma, los tratamientos personalizados resultan esenciales. Pacientes con una mayor diversidad microbiana responden mejor a inmunoterapias como los inhibidores de puntos de control (2,3,12,14,15). La transferencia de microbiota fecal (FMT), proveniente de donantes saludables, ha demostrado mejorar significativamente la respuesta inmunitaria en pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia, sugiriendo que la manipulación intencional del microbioma puede mejorar considerablemente las tasas de respuesta al tratamiento (12,16,17). Herramientas como la metagenómica y metabolómica permiten identificar perfiles microbianos específicos asociados a mejores respuestas terapéuticas, como en

el caso de la terapia CART para la leucemia. Estos perfiles microbianos ofrecen biomarcadores potenciales para predecir qué pacientes responderán mejor a ciertos tratamientos inmunológicos (2,3,12,16). La identificación y aplicación terapéutica de metabolitos específicos, como el butirato, podrían ser estrategias prometedoras para mejorar la eficacia inmunológica en el tratamiento del cáncer mediante prebióticos (2,3,12,14,15). **Ver Tabla No.1.**

Integrar el conocimiento del microbioma en el diseño de inmunoterapias puede marcar un avance significativo en oncología. El desarrollo de probióticos y prebióticos específicos podría constituir una estrategia complementaria efectiva, mejorando la composición microbiana y potenciando la respuesta inmune antitumoral (2,3,20,21). La combinación de estos tratamientos con terapias inmunológicas existentes podría optimizar significativamente los resultados clínicos (2,3,21,22).

**Tabla No.1:** La integración del microbioma en la patogénesis viral. (Original por los autores).

DEFINICIÓN GENERAL	ANÁLISIS	REFERENCIA
Relación microbioma-respuesta inmune	El microbioma intestinal influye en la respuesta inmunitaria, afectando tanto la activación como la regulación de las células T en la patogénesis viral.	(1,3)
Disbiosis y homeostasis intestinal	La disbiosis altera la homeostasis intestinal, afectando la producción de metabolitos y la función de las células inmunitarias, disminuyendo la capacidad de respuesta a infecciones virales.	(1, 2)
Influencia en la gravedad de infecciones	Cambios en la composición del microbioma pueden aumentar la gravedad de infecciones virales al alterar la respuesta inmunitaria mediada por células T $\gamma\delta$ y células T CD4+.	(1,3)
Células T gamma delta ( $\gamma\delta$ )	Estas células, ubicadas en la mucosa intestinal, son sensibles a señales del microbioma y pueden ser moduladas por metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC).	(2, 4)
Función de los AGCC	Los AGCC, producidos por la fermentación de fibras, regulan la función de las células T, promoviendo la diferenciación y activación de las células T $\gamma\delta$ y CD8+.	(5, 6)
Respuesta inmunitaria	Un microbioma equilibrado promueve una respuesta inmunitaria robusta, mientras que la disbiosis puede resultar en una activación inadecuada de células T $\gamma\delta$ , reduciendo la eficacia de la respuesta.	(3, 7)
Susceptibilidad a infecciones virales	La disbiosis aumenta la susceptibilidad a infecciones virales al comprometer la respuesta inmunitaria efectiva y favorecer un estado proinflamatorio.	(1, 8)
Microorganismos beneficiosos	Ciertos microorganismos, como Lactobacillus y Bifidobacterium, pueden modular la respuesta antiviral, mejorando la capacidad del sistema inmunológico para combatir virus.	(1,9,10)
Estrategia terapéutica	La manipulación del microbioma, a través de probióticos o tratamientos de trasplante de microbiota (FMT), se presenta como una estrategia para mejorar la resistencia a infecciones virales.	(13, 14)
Investigación futura	Se necesita más investigación para comprender las interacciones específicas entre microbioma y células T, así como el desarrollo de biomarcadores para guiar tratamientos personalizados.	(13, 14)

## Discusión

Los hallazgos presentados destacan significativamente el papel fundamental del microbioma en la regulación inmunológica, especialmente mediante metabolitos específicos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), cruciales para la eficiencia de las células T tanto en contextos tumorales como en infecciones virales. No obstante, existen limitaciones notables derivadas de la heterogeneidad poblacional y metodológica en los estudios revisados, lo que dificulta extrapolar estos resultados. Esto sugiere preguntas abiertas respecto a la identificación precisa de biomarcadores útiles para tratamientos personalizados. Las implicaciones prácticas y teóricas recalcan la importancia de futuras investigaciones enfocadas en intervenciones microbiológicas dirigidas a optimizar respuestas inmunitarias específicas.

## Discussion

*The findings presented underscore the fundamental role of the microbiome in immune regulation, particularly through specific metabolites such as short-chain fatty acids (SCFAs), which are crucial for T cell efficiency in both tumor environments and viral infections. Nevertheless, significant limitations arise from population and methodological heterogeneity across the reviewed studies, which hinder the generalization of these results. These findings raise critical questions regarding the precise identification of biomarkers for personalized therapies. Both practical and theoretical implications highlight the urgent need for future research focused on targeted microbiological interventions to optimize specific immune responses in oncological and infectious disease contexts.*

## Conclusión

El microbioma humano desempeña un papel esencial en la función inmunológica, principalmente a través de metabolitos como los AGCC, que regulan la actividad y eficacia de las células T frente a tumores e infecciones virales. La disbiosis interrumpe esta interacción, disminuyendo la efectividad de terapias inmunológicas y aumentando la vulnerabilidad a enfermedades. Por tanto, las estrategias terapéuticas futuras deben orientarse hacia enfoques personalizados, tales como prebióticos, probióticos y trasplantes de microbiota fecal (FMT), capaces de modular selectivamente el microbioma. Investigaciones adicionales en mecanismos moleculares y celulares son esenciales para

desarrollar tratamientos más específicos y efectivos en oncología e infecciones virales.

## Conclusion

*The human microbiome plays an essential role in immune function, mainly through metabolites such as SCFAs, which regulate T cell activity and efficacy against tumors and viral infections. Dysbiosis disrupts this interaction, reducing the effectiveness of immunotherapies and increasing susceptibility to disease. Therefore, future therapeutic strategies should prioritize personalized approaches, including the use of prebiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT), to selectively modulate the microbiome. Further research into molecular and cellular mechanisms is crucial for the development of more precise and effective treatments in oncology and viral infections.*

## Publicación

Este artículo no ha sido presentado en forma de comunicación oral o escrita en ningún congreso o jornada científica.

## Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

## Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

## Declaración sobre Inteligencias Artificial Generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

## Declaración de contribuciones de autoría

**CGE:** Conceptualización del tema, análisis inmunológico del microambiente tumoral, redacción del borrador original, integración de literatura sobre inmunometabolismo, supervisión general del manuscrito.

**BCT:** Búsqueda bibliográfica, revisión crítica de literatura microbiológica y metabólica, curación de datos, apoyo en redacción de secciones sobre interacción microbiota-células T.

**MAMO:** Análisis clínico de implicaciones terapéuticas, contextualización en oncología quirúrgica, validación de contenido biomédico, revisión final y edición del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- DiPalma MP, Blattman JN. The impact of microbiome dysbiosis on T cell function within the tumor microenvironment (TME). *Front Cell Dev Biol.* 2023 Mar 17;11:1141215. doi: 10.3389/fcell.2023.1141215. PMID: 37009485; PMCID: PMC10063789.
- Liu X, Hoft DF, Peng G. Tumor microenvironment metabolites directing T cell differentiation and function. *Trends Immunol.* 2022 Feb;43(2):132-147. doi: 10.1016/j.it.2021.12.004. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34973923; PMCID: PMC8810659.
- Fakharian F, Thiruganam S, Welsh DA, Kim WK, Rappaport J, Bittinger K, Rout N. The Role of Gut Dysbiosis in the Loss of Intestinal Immune Cell Functions and Viral Pathogenesis. *Microorganisms.* 2023 Jul 21;11(7):1849. doi: 10.3390/microorganisms11071849. PMID: 37513022; PMCID: PMC10384393.
- Fakharian F, Asgari B., Nabavi-Rad A., Sadeghi A., Soleimani N., Yadegar A., Zali M.R. The interplay between *Helicobacter pylori* and the gut microbiota: An emerging driver influencing the immune system homeostasis and gastric carcinogenesis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:953718. doi: 10.3389/fcimb.2022.953718.
- Durack J., Lynch S.V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J. Exp. Med.* 2019;216:20–40. doi: 10.1084/jem.20180448.
- Pascale A., Marchesi N., Govoni S., Coppola A., Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: New insights into old diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019;49:1–5. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.011.
- Wilkins L.J., Monga M., Miller A.W. Defining dysbiosis for a cluster of chronic diseases. *Sci. Rep.* 2019;9:12918. doi: 10.1038/s41598-019-49452-y.
- Clerbaux L.-A., Fillipovska J., Muñoz A., Petrillo M., Coecke S., Amorim M.-J., Grenga L. Mechanisms Leading to Gut Dysbiosis in COVID-19: Current Evidence and Uncertainties Based on Adverse Outcome Pathways. *J. Clin. Med.* 2022;11:5400. doi: 10.3390/jcm11185400.
- DeGruttola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22:1137–1150. doi: 10.1097/MIB.0000000000000750.
- Zhang X., Pan Z. Influence of microbiota on immunity and immunotherapy for gastric and esophageal cancers. *Gastroenterol. Rep.* 2020;8:206–214. doi: 10.1093/gastro/goaa014.
- den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013;54:2325–2340. doi: 10.1194/jlr.R036012.
- Harrington KJ, Burtneiss B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyri A, Brana I, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fueeder T, Hughes BGM, Mesia R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Lin J, Gumuscu B, Swaby RF, Rischin D. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 1;41(4):790-802. doi: 10.1200/JCO.21.02508. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219809; PMCID: PMC9902012.
- Ferrere G., Alou M. T., Liu P., Goubet A. G., Fidelle M., Kepp O., et al. (2021). Ketogenic diet and ketone bodies enhance the anticancer effects of PD-1 blockade. *JCI Insight* 6, e145207. doi: 10.1172/JCI.INSIGHT.145207
- Finlay D. K., Rosenzweig E., Sinclair L. V., Carmen F. C., Hukelmann J. L., Rolf J., et al. (2012). PDK1 regulation of mTOR and hypoxia-inducible factor 1 integrate metabolism and migration of CD8+ T cells. *J. Exp. Med.* 209, 2441–2453. doi: 10.1084/JEM.20112607
- Freilich S., Kreimer A., Borenstein E., Yosef N., Sharan R., Gophna U., et al. (2009). Metabolic-network-driven analysis of bacterial ecological strategies. *Genome Biol.* 10, R61–R68. doi: 10.1186/gb-2009-10-6-r61
- Ahmadzadeh M., Johnson L. A., Heemskerk B., Wunderlich J. R., Dudley M. E., White D. E., et al. (2009). Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* 114, 1537–1544. doi: 10.1182/BLOOD-2008-12-195792
- Al-Shibli K. I., Donnem T., Al-Saad S., Persson M., Bremnes R. M., Busund L. T. (2008). Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 14, 5220–5227. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0133
- Lindahl L. M., Willerslev-Olsen A., Gjerdrum L. M. R., Nielsen P. R., Blümel E., Rittig A. H., et al. (2019). Antibiotics inhibit tumor and disease activity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 134, 1072–1083. doi: 10.1182/BLOOD.2018888107
- Liu C., Chapman N. M., Karmaus P. W. F., Zeng H., Chi H. (2015). mTOR and metabolic regulation of conventional and regulatory T cells. *J. Leukoc. Biol.* 97, 837–847. doi: 10.1189/JLB.2RI0814-408R
- Lundin K. U., Screpanti V., Omholt H., Hofgaard P. O., Yagita H., Grandien A., et al. (2004). CD4+ T cells kill Id+ B-lymphoma cells: FasLigand-fas interaction is dominant in vitro but is redundant in vivo. *Cancer Immunol. Immunother.* 53, 1135–1145. doi: 10.1007/s00262-004-0538-4
- Spencer C. N., Gopalakrishnan V., McQuade J., Andrews M. C., Helmink B., Khan M. A. W., et al. (2019). Abstract 2838: The gut microbiome (GM) and immunotherapy response are influenced by host lifestyle factors. *Cancer Res.* 79, 2838. doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-2838
- Statovci D., Aguilera M., MacSharry J., Melgar S. (2017). The impact of Western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Front. Immunol.* 8, 838. doi: 10.3389/fimmu.2017.00838

# Miocarditis viral pediátrica: diagnóstico, factores de riesgo y enfoques terapéuticos

DOI: 10.5281/zenodo.15828649

Lozada-Naranjo, A.K. Cerón-López, J.A. Wilson-González, J. Carolina-Gómez, L.

*“Miocarditis viral pediátrica: diagnóstico, factores de riesgo y enfoques terapéuticos”*

SANUM 2025, 9(3) 94-103

## AUTORES

### Angie Karina Lozada

**Naranjo** Enf. Universidad Icesi, Profesional de Cuidados Paliativos; Cali, Colombia. <https://orcid.org/0009-0000-8860-2038>

### Jonathan Alexander

**Cerón López** M.D- Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0004-8244-4031>

### Jeyna Wilson

**González** Enf. Universidad el Bosque; Profesional en Promoción y Prevención del Riesgo Cardiovascular, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0009-0002-9198-8394>

### Leidy Carolina Gómez

M.D Residente de Pediatría Universidad Tecnológica de Pereira, Médica general de Universidad Tecnológica de Pereira; Pereira-Colombia. <https://orcid.org/0009-0000-9476-1844>

### Autora de

### Correspondencia:

Leidy Carolina Gómez

 [lcgomez@utp.edu.co](mailto:lcgomez@utp.edu.co)

### Tipo de artículo:

Artículo de revisión

### Sección:

Pediatría

**F. recepción:** 01-03-2025

**F. aceptación:** 16-06-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15828649

## Resumen

La miocarditis viral pediátrica es una causa relevante de morbilidad y muerte súbita en niños y adolescentes. Infecciones virales como el HHV-6, enterovirus y parvovirus B19 se han identificado como desencadenantes clave de inflamación miocárdica, exacerbada por mecanismos inmunitarios y la activación del inflamador NLRP3. Explorar la evidencia actual sobre los factores de riesgo, mecanismos inmunológicos, diagnóstico y tratamiento de la miocarditis viral pediátrica y la pericarditis aguda asociada. Revisión narrativa basada en literatura científica publicada entre 2000 y 2025, en inglés y español, utilizando bases de datos reconocidas. Se incluyeron estudios clínicos, experimentales y revisiones sistemáticas centradas en población pediátrica. Se evidenció el papel inmunomodulador del HHV-6, la evasión inmunitaria por enterovirus y la respuesta humoral frente al parvovirus B19. En pericarditis, el inflamador NLRP3 es central en la inflamación. Diagnósticos como la resonancia magnética cardíaca han mejorado la detección. Tratamientos como IVIG, colchicina, anti-IL-1 y anti-TNF $\alpha$  han demostrado eficacia en casos refractarios. La comprensión de los mecanismos inmunológicos y el desarrollo de tratamientos dirigidos son fundamentales para mejorar el pronóstico de la miocarditis viral pediátrica.

### Palabras clave:

Miocarditis;  
Herpesvirus Humano 6;  
Infecciones por Enterovirus;  
Parvovirus B19 Humano;  
Inmunoglobulinas Intravenosas.

# ***Pediatric viral myocarditis: diagnosis, risk factors, and therapeutic approaches***

## ***Abstract***

*Pediatric viral myocarditis is a significant cause of morbidity and sudden cardiac death in children and adolescents. Viral infections such as human herpesvirus 6 (HHV-6), enteroviruses, and human parvovirus B19 have been identified as key triggers of myocardial inflammation, exacerbated by immune mechanisms and activation of the NLRP3 inflammasome. This narrative review explores current evidence on risk factors, immunological mechanisms, diagnosis, and treatment of pediatric viral myocarditis and associated acute pericarditis. A comprehensive literature search was conducted in recognized databases for articles published between 2000 and 2025, in English and Spanish. Clinical trials, experimental studies, and systematic reviews focusing on pediatric populations were included. Findings highlight the immunomodulatory role of HHV-6, immune evasion strategies of enteroviruses, and the humoral response to parvovirus B19. In acute pericarditis, NLRP3 inflammasome plays a central role in inflammation. Diagnostic tools such as cardiac magnetic resonance imaging have improved disease detection. Treatments including intravenous immunoglobulins (IVIG), colchicine, anti-IL-1 agents, and anti-TNF $\alpha$  therapies have shown efficacy in refractory cases. Understanding immune mechanisms and advancing targeted therapies is essential to improve the prognosis of pediatric viral myocarditis.*

### **Key words:**

Myocarditis;  
Herpesvirus 6, Human;  
Enterovirus Infections;  
Parvovirus B19, Human;  
Immunoglobulins, intravenous.

## Introducción

La miocarditis pediátrica, una afección caracterizada por la inflamación y el daño de los miocitos cardíacos, constituye un problema crítico de salud pública debido a su asociación con la muerte súbita cardíaca en pediátricos y jóvenes (1, 2). Esta enfermedad, aunque grave, a menudo está subestimada, dado que los casos leves no siempre son registrados adecuadamente. De hecho, los datos recientes revelan un panorama epidemiológico complejo, en el que se observa un aumento moderado de la incidencia global, que creció en un 8,1% entre 1990 y 2021. Sin embargo, a pesar de este aumento, las tasas de mortalidad y los años de vida ajustados por discapacidad han mostrado una disminución (1, 2, 3).

Es importante señalar que las regiones con un alto índice sociodemográfico reportan una mayor incidencia de miocarditis pediátrica, pero al mismo tiempo presentan una menor mortalidad, lo que refleja las desigualdades en el acceso y manejo de la atención médica en diferentes contextos (3, 4, 5, 7). Este hallazgo resalta la necesidad de abordar las disparidades en la atención sanitaria para reducir la carga de la Enfermedad (1, 3, 6).

En cuanto a las causas de la miocarditis en pediátricos, se ha identificado que las infecciones virales son factores predominantes, con el virus del SARS-CoV-2 y las vacunas de ARN mensajero contra el COVID-19 desempeñando roles importantes en la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, es crucial destacar que los pediátricos tienen un mayor riesgo de desarrollar miocarditis debido a la infección por SARS-CoV-2 que, por la vacunación, lo que subraya la importancia de la prevención y el manejo adecuado de la enfermedad viral (1, 3, 7). Finalmente, en términos de diagnóstico, la resonancia magnética cardíaca ha emergido como una herramienta esencial para la evaluación de la función ventricular y para caracterizar los tejidos cardíacos con gran precisión. Este avance ha sido clave para mejorar la detección y el tratamiento de la miocarditis pediátrica, permitiendo una mejor comprensión de la enfermedad y, en consecuencia, un manejo más eficaz (1,3,6).

## Metodología

Esta revisión narrativa se desarrolló con el objetivo de integrar la evidencia científica disponible sobre la miocarditis pediátrica en el contexto de infecciones virales, los mecanismos inmunológicos involucrados y el impacto del inflammasoma NLRP3 en la inflamación cardíaca. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scopus, Nature, Scielo, ScienceDirect y Google Scholar. Se incluyeron artículos publicados entre enero de 2000 y enero de 2025, en

inglés y español, que abordaran la relación entre infecciones virales (HHV-6, enterovirus, parvovirus B19), mecanismos inmunológicos y daño tisular cardíaco. Los términos de búsqueda fueron definidos previamente por los autores, empleando operadores booleanos, y los estudios fueron seleccionados con base en criterios de inclusión centrados en estudios pediátricos, clínicos, experimentales y revisiones sistemáticas. Se excluyeron investigaciones en población adulta o sin relación con inflamación o infección viral. El análisis se enfocó en identificar patrones comunes en la modulación inmune y el daño cardíaco, así como en evaluar factores sociales y laborales asociados.

## Resultados

### 1.a Modulación inmunitaria y daño tisular por el HHV-6

El virus del herpes humano tipo 6 (HHV-6) posee una notable capacidad para infectar diferentes tipos celulares del sistema inmunitario, tanto de forma productiva como no productiva, siendo los linfocitos T CD4+ su principal objetivo, lo que compromete funciones esenciales de la inmunidad adaptativa. También se ha observado su capacidad para invadir células efectoras citotóxicas, como los linfocitos T CD8+ y las células NK, sobre todo en el caso de la variante HHV-6A (15, 16, 17, 18). En células presentadoras de antígeno como los macrófagos y las células dendríticas, la infección suele ser no productiva, pero con consecuencias inmunopatológicas relevantes, entre las cuales destaca la inhibición de la producción de interleucina 12 (IL-12), una citoquina crucial para la polarización hacia respuestas Th1. Adicionalmente, el HHV-6 manipula la expresión de receptores celulares, citoquinas y quimioquinas, lo que le confiere un alto grado de evasión inmunitaria y, simultáneamente, provoca un daño tisular colateral significativo, especialmente en el tejido cardíaco (16, 17, 18).

Existen dos variantes principales del HHV-6: la variante A, de tropismo preferente por el sistema nervioso central, ha sido asociada con enfermedades como la esclerosis múltiple y la encefalitis (19, 20); mientras que la variante B se relaciona con la roséola infantil o exantema súbito, así como con otros cuadros febriles propios de la infancia. Las diferencias en la patogenicidad y el tropismo entre ambas variantes reflejan la diversidad de manifestaciones clínicas inducidas por el HHV-6 y resaltan la importancia de su caracterización virológica en el contexto diagnóstico (18, 19, 20).

### 1.b Enterovirus en pediátricos inmunocompetentes

Los enterovirus (EV), incluidos diversos serotipos como los coxsackievirus, establecen una interacción

compleja con el sistema inmune de los pacientes pediátricos inmunocompetentes, donde participan tanto mecanismos innatos como adaptativos. Inicialmente, la detección viral es mediada por receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que activan una respuesta antiviral inmediata, lo que ayuda a contener la infección en las fases iniciales (21, 22, 23, 24). La fase adaptativa implica la producción de anticuerpos específicos, con aparición temprana de IgM seguida por la generación de IgG, responsables de neutralizar partículas virales, promover la opsonización y activar el complemento para eliminar células infectadas (21, 22, 23, 24). No obstante, esta respuesta puede ser insuficiente o desregulada, favoreciendo complicaciones como la miocarditis crónica o la diabetes tipo 1, relacionadas con infecciones persistentes (21, 23, 24). Además, los enterovirus desarrollan estrategias para evadir la inmunidad humoral, como la formación de complejos con anticuerpos no neutralizantes que permiten la entrada del virus mediante el receptor Fc y desencadenan una respuesta del complemento exacerbada. Este fenómeno de "mejora dependiente de anticuerpos" ha sido descrito en modelos experimentales, reflejando la sofisticación de los mecanismos de evasión viral (21, 22, 23, 24).

### 1.c Parvovirus B19 y respuesta inmune en pediátricos

El parvovirus B19, un virus de ADN monocatenario con tropismo por las células progenitoras eritroides, desencadena una respuesta inmune predominantemente humoral en pacientes pediátricos inmunocompetentes. En las fases iniciales, se genera una respuesta IgM contra la proteína VP2, seguida por la producción de IgG, que confiere protección duradera y previene reinfecciones (25, 26, 27). Durante la viremia, la infección puede ocasionar una reducción temporal de reticulocitos y niveles de hemoglobina, situación que se revierte con la acción inmunitaria que controla la replicación viral (28, 29). Además, se activa una respuesta celular Th1 mediante la presentación antigénica a linfocitos T CD4+ a través del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, lo que contribuye a la resolución de la infección. En la mayoría de los casos, el proceso es autolimitado, aunque pueden aparecer manifestaciones inmunológicas como exantemas o artralgias (25, 26, 27).

### 1.d Pericarditis aguda, modelos experimentales y mecanismos inflamatorios

Para estudiar la pericarditis aguda, se ha desarrollado un modelo murino con la inyección intrapericárdica de zimosán A, un activador del inflammasoma NLRP3 (30, 31, 32, 33). Este modelo reproduce hallazgos clínicos como el derrame y el engrosamiento pericárdico, mediado por

la activación de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-18. El modelo también permite observar la participación de macrófagos pericárdicos GATA6+, así como el rol inmunomodulador del tejido adiposo pericárdico, donde se involucran células B y neutrófilos en la inflamación y la fibrosis (30, 31). El inflammasoma NLRP3, constituido por la proteína NLRP3, ASC y caspasa-1, detecta señales de daño como restos celulares e infecciones virales. Su activación desencadena la maduración de IL-1 $\beta$ , fundamental en la respuesta inflamatoria pericárdica. Intervenciones como anakinra, IL-1 trap y colchicina han demostrado eficacia en este modelo, apoyando su papel en el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas (30, 32, 33).

### 1.e Diagnóstico y manejo de miocarditis pediátrica

La miocarditis pediátrica requiere un enfoque diagnóstico integral que combine clínica, biomarcadores, técnicas de imagen y pruebas moleculares. La presentación varía desde síntomas inespecíficos como fatiga o fiebre, hasta formas graves con shock cardiogénico y muerte súbita, especialmente en adolescentes deportistas (33, 34, 35, 36). Biomarcadores como troponinas, BNP y NT-proBNP son útiles, aunque no específicos. La resonancia magnética cardíaca, mediante secuencias en T2 y realce tardío con gadolinio, permite caracterizar inflamación y necrosis miocárdica. La detección de genoma viral mediante PCR también resulta fundamental para determinar etiología (34, 35, 36).

El manejo clínico incluye vigilancia estrecha del estado hemodinámico, uso de milrinona como inotrópico de elección, y agentes vasoactivos como epinefrina o dopamina en casos de hipotensión. En pacientes graves, el soporte circulatorio mecánico (ECMO, VAD) puede ser determinante para la supervivencia. Se ha documentado que hasta un 23% de los casos requieren MCS en la fase aguda (39, 40, 41).

Respecto a la inmunoterapia, IVIG y corticosteroides se emplean especialmente en la fase autoinmune, aunque los resultados aún no son concluyentes. El enfoque terapéutico debe ser individualizado, en colaboración con infectólogos e inmunólogos pediátricos (37, 38, 39, 40).

### 1.f Etiología de la pericarditis

Aunque la mayoría de las pericarditis se clasifican como idiopáticas, se presume una etiología viral o autoinmune. Los enterovirus, herpesvirus, parvovirus B19, VIH e influenza son causas frecuentes. Mycobacterium tuberculosis representa la causa bacteriana más importante, mientras que infecciones fúngicas y parasitarias son raras y limitadas a pacientes inmunosuprimidos (40, 41, 42). Entre las causas no infecciosas, destacan enfermedades autoinmunes como LES, artritis

reumatoide y síndrome de Sjögren. Otras etiologías incluyen neoplasias, complicaciones postquirúrgicas, trauma, reacciones a fármacos (como hidralazina, minoxidil), radiación y condiciones metabólicas como la uremia (41, 42).

### 1.g Manejo de la pericarditis pediátrica

El tratamiento de primera línea para la pericarditis incluye AINE, respaldados por las guías europeas de 2015 y la práctica clínica, donde se utilizan en más del 70% de las hospitalizaciones por pericarditis idiopática (40, 42). La colchicina ha demostrado eficacia al reducir la tasa de recurrencias de 3,7 a 1,4 episodios por año, siendo especialmente útil en casos dependientes de esteroides (42, 45, 46). El uso de corticosteroides, si bien eficaz en algunos contextos, se asocia con una mayor tasa de recurrencias (93,2 por 100 pacientes-año), por lo que debe reservarse para casos refractarios o con derrames significativos (42, 43). La administración intrapericárdica de metilprednisolona y luego prednisolona oral ha mostrado beneficios en contextos seleccionados (41, 42, 43).

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) ha sido efectiva en pacientes resistentes a AINE, esteroides y colchicina, reduciendo la necesidad de esteroides y controlando brotes de la enfermedad (47, 48, 49). Por su parte, los agentes anti-TNF $\alpha$  como etanercept y adalimumab han inducido remisión completa en casos refractarios, aportando una herramienta prometedora al arsenal terapéutico (42, 50, 51, 52).

Anakinra, inhibidor del receptor de IL-1, ha logrado reducir las recurrencias de 4,3 a 0,1 episodios por año. En casos de intolerancia o reacciones adversas, se ha utilizado canakinumab con resultados aceptables, aunque con algunos casos de recurrencia al suspender anakinra (42, 53).

Finalmente, en casos extremos, la pericardiectomía puede ser una opción definitiva. Estudios han documentado una resolución completa de los síntomas en el 89% de los casos tras un año de seguimiento, luego de haber recibido múltiples líneas terapéuticas previas (54). Este artículo se basa en investigaciones previas sobre pericarditis aguda y miocarditis pediátrica, utilizando enfoques terapéuticos innovadores y biomarcadores clave, se crea esta tabla para los lectores, fue diseñada bajo la experiencia de todos los autores. **VER TABLA NO-3 Y 4.**

## Discusión

La miocarditis pediátrica es una enfermedad multifactorial, con infecciones virales como el HHV-6, enterovirus y parvovirus B19 desempeñando roles cruciales en su desarrollo. En especial, los lactantes presentan una mayor susceptibilidad

debido a la inmadurez de su sistema inmunológico. La interacción entre factores genéticos, ambientales e infecciones virales aumenta el riesgo de daño tisular y complicaciones. El diagnóstico temprano y el manejo adecuado son esenciales para reducir la morbilidad y mejorar los resultados en pacientes pediátricos con miocarditis viral.

## Discussion

*Pediatric myocarditis is a multifactorial disease in which viral infections—such as human herpesvirus 6 (HHV-6), enteroviruses, and parvovirus B19—play critical roles in its pathogenesis. Infants, in particular, exhibit increased susceptibility due to the immaturity of their immune systems. The interplay between genetic predispositions, environmental exposures, and viral infections contributes to the risk of myocardial tissue damage and subsequent complications. Early diagnosis and timely management are essential to reduce morbidity and improve clinical outcomes in pediatric patients affected by viral myocarditis.*

## Conclusión

La miocarditis pediátrica continúa siendo un desafío en salud pública, especialmente en lactantes inmunocomprometidos. La identificación de factores de riesgo, como las infecciones virales, es clave para el manejo adecuado de la enfermedad. Los avances en la investigación sobre el papel del inflammasoma NLRP3 y la modulación inmune ofrecen nuevas oportunidades para tratar la pericarditis aguda y la miocarditis viral. Sin embargo, se necesita más investigación para mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento en esta población vulnerable.

## Conclusion

*Pediatric myocarditis remains a significant public health challenge, especially among immunocompromised infants. Identifying key risk factors—most notably viral infections—is fundamental to implementing appropriate management strategies. Advances in understanding the role of the NLRP3 inflammasome and immune modulation present promising avenues for the treatment of acute pericarditis and viral myocarditis. Nonetheless, further research is necessary to enhance prevention, diagnostic accuracy, and therapeutic approaches tailored to this vulnerable population.*

**ANEXOS. TABLAS**

**Tabla No-3.** En la presenta tabla se sintetiza el tema de pericarditis aguda y miocarditis pediátrica encontrada en la revisión bibliográfica. Autoría Propia de los autores.

EVIDENCIA CIENTÍFICA		REFERENCIAS
Modelo experimental de pericarditis aguda	La inyección intrapericárdica de zimosán A induce inflamación y derrame pericárdico, activando el inflammasoma NLRP3 y liberando citoquinas proinflamatorias.	(30, 31, 32, 33)
Eficacia de terapias antiinflamatorias	El ibuprofeno, colchicina y anticuerpos contra IL-1 son efectivos, aunque con variabilidad en los resultados.	(30)
Mecanismos celulares en la pericarditis aguda	Identificación de macrófagos pericárdicos que expresan GATA6 y el papel del tejido adiposo en la respuesta inmune.	(30, 31)
Inflammasoma NLRP3 en pericarditis aguda	La activación del inflammasoma NLRP3 y la liberación de IL-1β son cruciales en la pericarditis aguda.	(32, 33)
Tratamientos dirigidos para la pericarditis aguda	Anakinra y colchicina bloquean el inflammasoma NLRP3, mejorando los marcadores inflamatorios y reduciendo la inflamación.	(32, 33)
Diagnóstico de miocarditis pediátrica	Uso de biomarcadores (troponinas, BNP) y resonancia magnética cardíaca para diagnóstico preciso.	(33, 34, 35)
Manejo de miocarditis pediátrica	Terapias inotrópicas como milrinona y soporte circulatorio mecánico son esenciales en casos graves.	(39, 40, 41)
Colchicina en pericarditis recurrente	Eficaz para reducir la tasa de recurrencia, pasando de 3.7 episodios a 1.4 por año.	(42, 45)
Uso de inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	IgIV útil en pericarditis recurrente resistente a otros tratamientos, reduciendo la necesidad de esteroides.	(42, 47, 48, 49)
Anti-TNFα en casos refractarios	Agentes biológicos como etanercept y adalimumab son efectivos en pericarditis recurrente resistente a otros tratamientos.	(50, 51, 52)

**Tabla No-4:** Frecuencia General: Miocarditis pediátrica: Los virus como el enterovirus y el Coxsackievirus son las causas más comunes, seguidos del adenovirus, y algunos otros virus como la influenza y los virus herpes también contribuyen. Pericarditis aguda: El Coxsackievirus, el adenovirus y el enterovirus son las causas más comunes, con infecciones bacterianas como Streptococcus pneumoniae y Mycoplasma menos frecuentes. Autoría Propia de los autores. Adaptado del libro: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 9ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

CAUSA	PERICARDITIS AGUDA	MIOCARDITIS PEDIÁTRICA
Viral		
Coxsackievirus	Común	
Adenovirus	Común	Menos común
Enterovirus	Común	
Echovirus	Menos común	
Influenza (A y B)		
Virus Herpes (por ejemplo, HSV, CMV)		
Virus Epstein-Barr		
Virus del Herpes Humano 6		

CAUSA	PERICARDITIS AGUDA	MIOCARDITIS PEDIÁTRICA
Bacterial		
Streptococcus pneumoniae		Menos común
Mycoplasma		
Tuberculosis (Mycobacterium)		Raramente
Fúngica		
Histoplasma		Raramente
Aspergillus		
Otros (Parasitarios, Protozoos, Espiroquetas)		
Leptospira		Raramente
Trypanosoma cruzi (Enfermedad de Chagas)		

### Publicación

Este artículo no ha sido presentado en forma de comunicación oral o escrita en ningún congreso o jornada científica.

### Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

### Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

### Declaración sobre Inteligencias Artificial Generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

### Declaración de contribuciones de autoría

**AKLN:** Revisión crítica de literatura en cuidados paliativos, análisis de implicaciones clínicas en pacientes crónicos, redacción de secciones sobre enfoque humanizado, edición preliminar del manuscrito.

**JACL:** Integración de hallazgos clínicos, búsqueda bibliográfica estructurada, análisis de correlaciones fisiopatológicas, redacción de discusión y revisión final.

**JWG:** Análisis en promoción y prevención del riesgo cardiovascular, curación de datos, apoyo en la contextualización epidemiológica, redacción de secciones aplicadas a salud pública.

**LCG:** Conceptualización general del manuscrito, análisis pediátrico y clínico transversal, supervisión académica, validación de contenido científico y edición final del artículo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang YD, Chen N, Wang QY, Li H, Zhang SY, Xia TH, He YE, Rong X, Wu TT, Wu RZ. Global, regional, and national burden of myocarditis in children aged 0-14 years, 1990-2021: analysis for the global burden of disease study 2021. *Front Public Health*. 2024 Dec 20;12:1504586. doi: 10.3389/fpubh.2024.1504586. PMID: 39758202; PMCID: PMC11695415.
2. Williams JL, Jacobs HM, Lee S. Pediatric Myocarditis. *Cardiol Ther*. 2023 Jun;12(2):243-260. doi: 10.1007/s40119-023-00309-6. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36906691; PMCID: PMC10008072.

3. Golpour A, Patriki D, Hanson PJ, McManus B, Heidecker B. Epidemiological Impact of Myocarditis. *J Clin Med*. 2021 Feb 5;10(4):603. doi: 10.3390/jcm10040603. PMID: 33562759; PMCID: PMC7915005.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026.
5. Zhang K, Kan C, Han F, Zhang J, Ding C, Guo Z, Huang N, Zhang Y, Hou N, Sun X. Global, Regional, and National Epidemiology of Diabetes in Children From 1990 to 2019. *JAMA Pediatr*. 2023 Aug 1;177(8):837-846. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2023.2029. PMID: 37399036; PMCID: PMC10318549.
6. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024 May 18;403(10440):2133-2161. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38642570; PMCID: PMC11122111.
7. Pomiatto E, Perrone MA, Palmieri R, Gagliardi MG. Pediatric Myocarditis: What Have We Learnt So Far? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 May 3;9(5):143. doi: 10.3390/jcdd9050143. PMID: 35621854; PMCID: PMC9144089.
8. Williams, J.L., Jacobs, H.M. & Lee, S. Pediatric Myocarditis. *Cardiol Ther* 12, 243–260 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40119-023-00309-6>
9. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S. Myocarditis: A Clinical Overview. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Jul;19(7):63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x. PMID: 28540649.
10. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993 Sep;14(9):426-30. doi: 10.1016/0167-5699(93)90244-F. PMID: 8216719.
11. Caforio AL, Iliceto S. Genetically determined myocarditis: clinical presentation and immunological characteristics. *Curr Opin Cardiol*. 2008 May;23(3):219-26. doi: 10.1097/HCO.0b013e-3282fbf572. PMID: 18382209.
12. Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Sanchez O, Cesar S, Mademont I, Allegue C, Mates J, Pérez-Serra A, Coll M, Alcalde M, Iglesias A, Tiron C, Gallego MÁ, Ferrer-Costa C, Hospital A, Escribano C, Dasí C, Borondo JC, Castellà J, Arbelo E, Medallo J, Brugada J, Brugada R. A Genetically Vulnerable Myocardium May Predispose to Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 29;66(25):2913-2914. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.049. PMID: 26718681.
13. Seidel F, Opgen-Rhein B, Rentzsch A, Boehne M, Wannemacher B, Boecker D, Reineker K, Grafmann M, Wiegand G, Hecht T, Kiski D, Fischer M, Papakostas K, Ruf B, Kramp J, Khalil M, Kaestner M, Steinmetz M, Fischer G, Özcan S, Freudenthal N, Schweigmann U, Hellwig R, Pickardt T, Klingel K, Messrogli D, Schubert S; MYKKE consortium. Clinical characteristics and outcome of biopsy-proven myocarditis in children - Results of the German prospective multicentre registry "MYKKE". *Int J Cardiol*. 2022 Jun 15;357:95-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.03.026. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35304189.
14. Casadonte JR, Mazwi ML, Gambetta KE, Palac HL, McBride ME, Eltayeb OM, Monge MC, Backer CL, Costello JM. Risk Factors for Cardiac Arrest or Mechanical Circulatory Support in Children with Fulminant Myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2017 Jan;38(1):128-134. doi: 10.1007/s00246-016-1493-5. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27826709.
15. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, Olsen EG, Schoen FJ. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987 Jan;1(1):3-14. PMID: 3455232.
16. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol*. 2006 Dec;37 Suppl 1:S4-10. doi: 10.1016/S1386-6532(06)70004-X. PMID: 17276368.
17. Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, Vortmeyer A, Heiss JD, Williams E, Weinstein S, Bruce DA, Gaillard WD, Sato S, Theodore WH, Jacobson S. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med*. 2007 May;4(5):e180. doi: 10.1371/journal.pmed.0040180. PMID: 17535102; PMCID: PMC1880851.
18. Ho HT, Peischard S, Strutz-Seebohm N, Seebohm G. Virus-Host Interactions of Enteroviruses and Parvovirus B19 in Myocarditis. *Cell Physiol Biochem*. 2021 Nov 18;55(6):679-703. doi: 10.33594/000000470. PMID: 34791861.
19. Mori Y, Yamanishi K. HHV-6A, 6B, and 7: pathogenesis, host response, and clinical disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. *Human Herpesviruses: Biology,*

- Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47394/>
20. Ahlqvist J, Fotheringham J, Akhyani N, Yao K, Fogdell-Hahn A, Jacobson S. Differential tropism of human herpesvirus 6 (HHV-6) variants and induction of latency by HHV-6A in oligodendrocytes. *J Neurovirol*. 2005 Aug;11(4):384-94. doi: 10.1080/13550280591002379. PMID: 16162481; PMCID: PMC7095087.
  21. Bopegamage S. Enterovirus infections: Pivoting role of the adaptive immune response. *Virulence*. 2016 Jul 3;7(5):495-7. doi: 10.1080/21505594.2016.1175701. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27058267; PMCID: PMC5026793.
  22. Zhang Y, Li J, Li Q. Immune Evasion of Enteroviruses Under Innate Immune Monitoring. *Front Microbiol*. 2018 Aug 14;9:1866. doi: 10.3389/fmicb.2018.01866. PMID: 30154774; PMCID: PMC6102382.
  23. Pathinayake PS, Hsu AC, Wark PA. Innate Immunity and Immune Evasion by Enterovirus 71. *Viruses*. 2015 Dec 14;7(12):6613-30. doi: 10.3390/v7122961. PMID: 26694447; PMCID: PMC4690884.
  24. Wells AI, Coyne CB. Enteroviruses: A Gut-Wrenching Game of Entry, Detection, and Evasion. *Viruses*. 2019 May 21;11(5):460. doi: 10.3390/v11050460. PMID: 31117206; PMCID: PMC6563291.
  25. Florea AV, Ionescu DN, Melhem MF. Parvovirus B19 infection in the immunocompromised host. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 May;131(5):799-804. doi: 10.5858/2007-131-799-PBIITI. PMID: 17488170.
  26. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Jul;15(3):485-505. doi: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002. PMID: 12097253; PMCID: PMC118081.
  27. Pandey S. Human parvovirus B19 infection in an immunocompromised host. *Clin Case Rep*. 2020 Sep 16;8(12):3610-3611. doi: 10.1002/ccr3.3313. PMID: 33364002; PMCID: PMC7752362.
  28. Umene K, Nunoue T. Current molecular epidemiology and human parvovirus B19 infection. *Pathol Biol (Paris)*. 2002 Jun;50(5):285-94. doi: 10.1016/s0369-8114(02)00305-x. PMID: 12116847.
  29. Servant-Delmas A, Lefrère JJ, Morinet F, Pillet S. Advances in human B19 erythrovirus biology. *J Virol*. 2010 Oct;84(19):9658-65. doi: 10.1128/JVI.00684-10. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20631151; PMCID: PMC2937825.
  30. Silvestre JS. Modeling Acute Pericarditis: An Inflammatory Step Toward Tailored Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Feb 22;6(2):151-153. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.12.005. PMID: 33688858; PMCID: PMC7907628.
  31. Wang J, Kubes P. A Reservoir of Mature Cavity Macrophages that Can Rapidly Invade Visceral Organs to Affect Tissue Repair. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):668-78. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.009. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062926.
  32. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A, Mezzaroma E, Carbone S, Narayan P, Potere N, Cannata A, Paolini JF, Bussani R, Montecucco F, Sinagra G, Van Tassel BW, Abbate A, Toldo S. The Role of NLRP3 Inflammasome in Pericarditis: Potential for Therapeutic Approaches. *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Feb 22;6(2):137-150. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.11.016. PMID: 33665514; PMCID: PMC7907621.
  33. Vecchié A, Del Buono MG, Chiabrando GJ, Dentali F, Abbate A, Bonaventura A. Interleukin-1 and the NLRP3 Inflammasome in Pericardial Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Oct 1;23(11):157. doi: 10.1007/s11886-021-01589-x. PMID: 34599390; PMCID: PMC8485973.
  34. Messroghli DR, Pickardt T, Fischer M, Ongen-Rhein B, Papakostas K, Böcker D, Jakob A, Khalil M, Mueller GC, Schmidt F, Kaestner M, Udink Ten Cate FEA, Wagner R, Ruf B, Kiski D, Wiegand G, Degener F, Bauer UMM, Friede T, Schubert S; MYKKE Consortium. Toward evidence-based diagnosis of myocarditis in children and adolescents: Rationale, design, and first baseline data of MYKKE, a multicenter registry and study platform. *Am Heart J*. 2017 May;187:133-144. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.027. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28454797.
  35. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thiene G, Vardeny O; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Feb 11;141(6):e69-e92. doi: 10.1161/CIR.0000000000000745. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31902242.
  36. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*. 2009 Oct;27(8):942-7. doi: 10.1016/j.ajem.2008.07.032. PMID: 19857412.
  37. Avula S, Madsen N. Management of acute pericarditis. *Curr Opin Cardiol*. 2023 Jul 1;38(4):364-368. doi: 10.1097/HCO.0000000000001056. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37115909.

38. Schwier NC, Stephens K, Johnson PN. Management of Idiopathic Viral Pericarditis in the Pediatric Population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(7):595-608. doi: 10.5863/1551-6776-27.7.595. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36186249; PMCID: PMC9514766.
39. Shahid, R., Jin, J., Hope, K. et al. Pediatric Pericarditis: Update. *Curr Cardiol Rep* 25, 157–170 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01839-0>
40. Ogunbayo GO, Elayi SC, Ha LD, Olorunfemi O, Elbadawi A, Saheed D, Sorrell VL. Outcomes of Heart Block in Myocarditis: A Review of 31,760 Patients. *Heart Lung Circ.* 2019 Feb;28(2):272-276. doi: 10.1016/j.hlc.2017.12.005. Epub 2017 Dec 24. PMID: 29402690.
41. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper LT Jr, Deshpande S, Godown J, Grosse-Wortmann L, Robinson JD, Towbin JA; American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021 Aug 10;144(6):e123-e135. doi: 10.1161/CIR.0000000000001001. Epub 2021 Jul 7. Erratum in: *Circulation.* 2021 Aug 10;144(6):e149. doi: 10.1161/CIR.0000000000001011. PMID: 34229446.
42. Shahid R, Jin J, Hope K, Tunuguntla H, Amdani S. Pediatric Pericarditis: Update. *Curr Cardiol Rep.* 2023 Mar;25(3):157-170. doi: 10.1007/s11886-023-01839-0. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36749541; PMCID: PMC9903287.
43. Perrone A, Castrovilli A, Piazzolla G, Savino S, D'Introno A, Sabbà C. Corticosteroids for Acute and Recurrent Idiopathic Pericarditis: Unexpected Evidences. *Cardiol Res Pract.* 2019 Dec 16;2019:1348364. doi: 10.1155/2019/1348364. PMID: 31929897; PMCID: PMC6942830.
44. Ferrara G, Petrillo MG, Giani T, Marrani E, Filippeschi C, Oranges T, Simonini G, Cimaz R. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 21;20(2):444. doi: 10.3390/ijms20020444. PMID: 30669566; PMCID: PMC6359239.
45. Alsabri, M., Elsayed, S.M., Elsnhory, A.B. et al. Efficacy and Safety of Colchicine in Pediatric Pericarditis: A Systematic Review and Future Directions. *Pediatr Cardiol* (2024). <https://doi.org/10.1007/s00246-024-03606-6>
46. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, Moratti M, Gaschino G, Giammaria M, Ghisio A, Belli R, Trincherò R. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation.* 2005 Sep 27;112(13):2012-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738. PMID: 16186437.
47. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immoglobulin (IVIG) [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554446/>
48. Katragkou A, Roilides E, Walsh TJ. Role of Immunoglobulin Therapy to Prevent and Treat Infections. *Management of Infections in the Immunocompromised Host.* 2018 Jun 19:339–58. doi: 10.1007/978-3-319-77674-3\_17. PMCID: PMC7123824.
49. AlQadri NG, AlNooh B, AlTewerki MM, Almotairi A, Alajlan S. Intravenous Immoglobulin in the Management of Lupus Erythematosus Panniculitis. *Cureus.* 2020 Jan 27;12(1):e6790. doi: 10.7759/cureus.6790. PMID: 32025447; PMCID: PMC6988482.
50. Schwier NC, Tsui J, Perrine JA, Guidry CM, Matthew J. Current pharmacotherapy management of children and adults with pericarditis: Prospectus for improved outcomes. *Pharmacotherapy.* 2021 Dec;41(12):1041-1055. doi: 10.1002/phar.2640. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34669979.
51. Forrest CB, Crandall WV, Bailey LC, Zhang P, Joffe MM, Colletti RB, Adler J, Baron HI, Berman J, del Rosario F, Grossman AB, Hoffenberg EJ, Israel EJ, Kim SC, Lightdale JR, Margolis PA, Marsolo K, Mehta DI, Milov DE, Patel AS, Tung J, Kappelman MD. Effectiveness of anti-TNF $\alpha$  for Crohn disease: research in a pediatric learning health system. *Pediatrics.* 2014 Jul;134(1):37-44. doi: 10.1542/peds.2013-4103. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24935993; PMCID: PMC4531278.
52. Bergmann KR, Kharbanda A, Haveman L. Myocarditis And Pericarditis In The Pediatric Patient: Validated Management Strategies. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2015 Jul;12(7):1-22; quiz 23. PMID: 26197653.
53. Signa S, D'Alessandro M, Consolini R, Miniaci A, Bustaffa M, Longo C, Tosca MA, Bizzi M, Caorsi R, Mendonça LO, Pession A, Ravelli A, Gattorno M. Failure of anti Interleukin-1  $\beta$  monoclonal antibody in the treatment of recurrent pericarditis in two children. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020 Jun 16;18(1):51. doi: 10.1186/s12969-020-00438-5. PMID: 32546242; PMCID: PMC7298800.
54. Khandaker MH, Schaff HV, Greason KL, Anavekar NS, Espinosa RE, Hayes SN, Nishimura RA, Oh JK. Pericardiectomy vs medical management in patients with relapsing pericarditis. *Mayo Clin Proc.* 2012 Nov;87(11):1062-70. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.024. PMID: 23127733; PMCID: PMC3541868.

# Ejercicio, sedentarismo y su impacto en los niveles de BDNF: implicaciones para la memoria y trastornos neurodegenerativos

DOI: 10.5281/zenodo.15828724

Flores-Pérez, Y. Erazo-Paredes, I.A. Cerón-López, J.A. Salguero, C. Saavedra-Torres, J.S.

*“Ejercicio, sedentarismo y su impacto en los niveles de BDNF: implicaciones para la memoria y trastornos neurodegenerativos”*

SANUM 2025, 9(3) 104-115

## AUTORES

### Yorlany Flores Pérez

Fga. Departamento de Fonoaudiología, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

### Ivan Alejandro Erazo

Paredes M.D- Egresado, Fundación Universitaria San Martín, Pasto, Residente de Medicina Familiar, Institución Universitaria Autónoma de las Américas sede Pereira, Colombia. <https://orcid.org/0009-0003-2623-3072>

### Jonathan Alexander

Cerón López M.D- Egresado, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0004-8244-4031>

### Carolina Salguero

Biol. PhD en biología molecular y celular de la Universidad de Harvard, MD Anderson Cancer Center- Líder Científico senior de investigación clínica en ensayos fase I/II. Houston, Texas, Estados Unidos.

### Jhan Sebastián Saavedra

Torres MD- M. Sc. – Integrante de la Corporación Del Laboratorio al Campo, Grupo de Investigación en Salud (GIS), Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0002-3643-1737>

## Resumen

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es fundamental para la salud del cerebro, ya que regula la plasticidad sináptica y contribuye a la supervivencia y mantenimiento de las neuronas, siendo crucial para la memoria y la función cognitiva. Este tema es especialmente relevante debido a la asociación de niveles bajos de BDNF con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, y con el deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento. La presente revisión se propone analizar el papel del BDNF en la neurodegeneración y explorar intervenciones que puedan aumentar sus niveles para promover un envejecimiento saludable. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos reconocidas, como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando términos clave como “Brain-Derived Neurotrophic Factor”, “BDNF signaling”, “TrkB” y “neuroplasticity”. Se seleccionaron estudios publicados en inglés y español, disponibles en texto completo, que abordaran aspectos moleculares, clínicos y terapéuticos del BDNF en contextos de neurodegeneración, sedentarismo y envejecimiento. Los principales hallazgos indican que la disminución de BDNF se vincula estrechamente con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, mientras que intervenciones como el ejercicio físico y la estimulación cognitiva pueden mejorar significativamente su expresión, favoreciendo la conectividad neuronal y la función cognitiva. En conclusión, el BDNF se posiciona como un objetivo terapéutico prometedor para contrarrestar el deterioro cerebral y mejorar la calidad de vida en el envejecimiento.

## Palabras clave:

Factor Neurotrófico Derivado del Encéfalo;  
Trastornos Heredodegenerativos del Sistema Nervioso;  
Envejecimiento;  
Neuroplasticidad;  
Trastornos Cognitivos.

# Exercise, sedentarism, and their impact on bdnf levels: implications for memory and neurodegenerative disorders

## Abstract

*Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is fundamental to brain health, as it regulates synaptic plasticity and supports neuronal survival and maintenance, playing a crucial role in memory and cognitive function. This topic is particularly significant given the association between low BDNF levels and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, as well as cognitive decline linked to aging. This review aims to analyze the role of BDNF in neurodegeneration and explore interventions that may enhance its levels to promote healthy aging. To achieve this, a systematic literature search was conducted in recognized databases including PubMed, Scopus, and Web of Science, using key terms such as "Brain-Derived Neurotrophic Factor," "BDNF signaling," "TrkB," and "neuroplasticity." Studies published in English and Spanish, available in full text, were selected if they addressed molecular, clinical, or therapeutic aspects of BDNF in contexts of neurodegeneration, sedentarism, and aging. The main findings indicate that reduced BDNF levels are closely linked with the development of neurodegenerative diseases, while interventions like physical exercise and cognitive stimulation significantly enhance its expression, thereby promoting neuronal connectivity and cognitive function. In conclusion, BDNF emerges as a promising therapeutic target for counteracting brain deterioration and improving quality of life during aging.*

### Key words:

Brain-Derived Neurotrophic Factor;  
Herododegenerative Disorders, Nervous System;  
Aging;  
Neuronal Plasticity;  
Cognitive Disorders.

### Autor de Correspondencia:

Yorlany Flores Pérez

✉ YorlanyFlores@unicauca.edu.co

### Tipo de artículo:

Artículo de revisión

### Sección:

Neurología clínica y Medicina

**F. recepción:** 01-04-2025

**F. aceptación:** 01-07-2025

**DOI:** [10.5281/zenodo.15828724](https://doi.org/10.5281/zenodo.15828724)

### Introducción

La neuroplasticidad depende del equilibrio molecular entre señales tróficas, actividad sináptica y factores ambientales (1-3). El propósito de esta revisión es destacar el papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la regulación de la función cognitiva, la plasticidad neuronal y su relevancia clínica en enfermedades neurodegenerativas. Esta temática es especialmente pertinente dada la creciente prevalencia de trastornos cognitivos asociados al envejecimiento y a estilos de vida sedentarios, donde el BDNF ha emergido como un biomarcador y posible diana terapéutica (1,2).

El contexto histórico comienza con el descubrimiento del factor de crecimiento nervioso (NGF) en la década de 1950, seguido por la identificación del BDNF en 1982 como una neurotrofina clave para la supervivencia de neuronas sensoriales y simpáticas, particularmente en el ganglio de la raíz dorsal (1,2). Las neurotrofinas, que también incluyen NT-3 y NT-4/5, promueven la viabilidad y resistencia de las neuronas al daño (3,4). En este grupo, el BDNF destaca por su papel modulador de neurotransmisores, su participación crítica en el aprendizaje, la memoria y la diferenciación celular (1-3). Se produce principalmente en el hipocampo, pero también está presente en el SNC, intestino y otros tejidos (1-4). Su activación del receptor TrkB induce vías como PI3K/Akt e IRS1/2, esenciales para la función cerebral (3-5). Sin embargo, condiciones patológicas o la inactividad física reducen su expresión y deterioran la neuroplasticidad (1,2).

Los objetivos clave de esta revisión incluyen: (1) describir los mecanismos moleculares de la señalización BDNF/TrkB, (2) evaluar su implicación en enfermedades neurodegenerativas, y (3) analizar intervenciones terapéuticas emergentes. El alcance incluye literatura publicada entre 2003 y 2024, con énfasis en estudios experimentales, clínicos y revisiones relevantes sobre envejecimiento, ejercicio y plasticidad neuronal.

### Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science, empleando los términos: "Brain-Derived Neurotrophic Factor", "BDNF signaling", "TrkB", "neuroplasticity", "cognitive function", "sedentarism" y "exercise", combinados con operadores booleanos para optimizar la precisión. Se seleccionaron artículos en inglés y español, publicados entre 2003 y 2024, en texto completo y con revisión por pares. Los criterios de inclusión abarcaron estudios con enfoque molecular, clínico o terapéutico relacionados con el papel del BDNF en neurodegeneración,

envejecimiento, regulación del apetito y condiciones asociadas al estilo de vida. Se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios duplicados o sin metodología clara. La selección se realizó siguiendo las directrices PRISMA, eliminación de duplicados, revisión de títulos/resúmenes y evaluación de textos completos. Finalmente, se incluyeron 51 artículos: 25 investigaciones originales, 22 revisiones narrativas, 1 revisión sistemática con metaanálisis, 2 preprints y 1 artículo metodológico. Esta estrategia permitió integrar evidencia actualizada y de calidad para el análisis del BDNF en la función cerebral y su potencial terapéutico.

### Resultados

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) desempeña múltiples funciones en el sistema nervioso central, siendo especialmente abundante en diversas estructuras cerebrales (5,6). Su activación inicia mecanismos de señalización esenciales para la supervivencia celular bajo condiciones fisiológicas, al unirse al receptor TrkB, lo que desencadena una señalización paracrina o autocrina que activa múltiples vías descendentes (6). Este receptor TrkB actúa como una enzima catalítica de alta afinidad para varias neurotrofinas, tales como el BDNF y la neurotrofina-4, factores clave en la promoción de la supervivencia y diferenciación de diversas poblaciones celulares (5,6). La interacción entre el BDNF y el receptor TrkB es fundamental tanto para el funcionamiento normal del cerebro como para la patogénesis de diversas enfermedades neurodegenerativas, incluidas el Alzheimer y otras patologías (5,6). La disminución en los niveles de BDNF se ha relacionado con trastornos como el Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple y Huntington (5,7).

En particular, la señalización BDNF/TrkB se ha implicado en la formación de la memoria a largo plazo, la potenciación duradera y la plasticidad sináptica en el hipocampo (5,6). La homeostasis energética se mantiene mediante la regulación de la ingesta alimentaria, controlada por diversas señales hormonales y moleculares (8,9). El BDNF es esencial para regular el peso corporal y la ingesta de alimentos. Estudios han demostrado que la infusión intracerebroventricular de BDNF en ratas sometidas a tratamiento clínico para el aumento de peso provoca una supresión del apetito y una pérdida de peso dosis-dependiente (7,10). Asimismo, el sobrepeso se asocia con un estado inflamatorio crónico, factor predisponente para la depresión (8,9,11).

Además, diversos tejidos, incluidos el cerebro, sangre, neuronas, adipocitos y células inmunitarias, son principales sitios de síntesis de esta neurotrofina (12,13). En estudios experimentales, la administración de BDNF (0-6 µg/día) durante 14 días en

ratas Long-Evans redujo significativamente el apetito y produjo una pérdida de peso que persistió tras el periodo de infusión, siendo comparable entre dosis altas y grupos emparejados (12,13).

La deficiencia de BDNF en mamíferos se asocia a elevados niveles de cortisol, envejecimiento y obesidad, comprometiendo la reparación neuronal en el SNC (7,10). Estudios recientes también confirman que BDNF reduce la ingesta alimentaria a través de mecanismos serotoninérgicos en el hipotálamo (11), y su disminución se correlaciona con una capacidad reparadora reducida, promoviendo un estado inflamatorio crónico (10,13). En humanos, se ha identificado una mutación sin sentido en el receptor TrkB, la cual disminuye los niveles de BDNF y se asocia con obesidad severa y menor insulina (10,12).

El ejercicio tiene efectos beneficiosos en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), al promover la expresión de BDNF, lo cual mejora la oxidación de grasas y favorece el desarrollo cognitivo (7,14). Por el contrario, el sedentarismo prolongado reduce los niveles de BDNF, de modo que los pacientes con DM2 pueden experimentar un déficit en su expresión debido a la falta de actividad física, lo que disminuye la protección neuronal (14). La actividad física mejora la conectividad del sistema nervioso, preservando las neuronas y funciones cognitivas, mientras que el sedentarismo puede acelerar el deterioro neuronal (7,14). Con el envejecimiento, el volumen del hipocampo tiende a disminuir, aunque los mecanismos moleculares subyacentes aún se estudian (11).

En modelos animales, el BDNF estimula la proliferación celular en el hipocampo y es crucial para la potenciación a largo plazo y la formación de memoria (8,11,14). En humanos, se observa que los niveles de BDNF en suero y plasma disminuyen con la edad, y estudios post mortem han reportado niveles reducidos en el hipocampo de adultos mayores y en pacientes con Alzheimer y Parkinson (11). Se sugiere que el sedentarismo podría contribuir a una deficiente entrega de BDNF al cerebro, debido a la falta de contracción muscular, favoreciendo la atrofia cerebral y la pérdida de conectividad en rutas metabólicas esenciales (8,9,11). Un estudio examinó los efectos de dos intensidades de ejercicio (alta e intensidad media continua) en personas con diabetes tipo 1, y los resultados indicaron un aumento significativo en los niveles de BDNF sérico tras ambas modalidades (3,4,15).

La actividad física se asocia con mejoras en la salud neurológica en diabéticos, mostrando una respuesta dosis-dependiente en el incremento de BDNF (4,15). En pacientes con diabetes tipo 2, un programa de estimulación eléctrica neuromuscular durante ocho semanas generó mayores incrementos en los niveles plasmáticos de BDNF en comparación con el grupo de control, sugiriendo que el ejercicio protege el sistema nervioso (3,4,15). Se evidencia

que, en reposo, el sistema nervioso, diseñado para el movimiento, se deteriora, favoreciendo la atrofia muscular y neuronal (3,15).

La evidencia en modelos animales de diabetes y en pacientes humanos sugiere que la disminución de factores neurotróficos, incluido el BDNF, contribuye a la patogénesis de la neuropatía periférica diabética (16,17). Factores como NGF, NT-3 y NT-4/5, junto con IGF-1, son esenciales para el desarrollo y mantenimiento de las neuronas periféricas (16,18). Aunque estos factores pueden mejorar la degeneración nerviosa, la combinación de diabetes y sedentarismo se asocia a una marcada reducción de los mismos, lo que resulta en déficits motores y sensitivos irreversibles a lo largo de más de dos años (17,18). La señalización de neurotrofinas, incluida la del BDNF y su receptor TrkB, es vital para la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica; en enfermedades como el Alzheimer, su disminución contribuye al deterioro cognitivo progresivo (19,20).

En el contexto del sedentarismo y la obesidad en diabetes, la regulación de la vía BDNF/TrkB se ve comprometida, exacerbando la patología (20). Los cambios en los niveles de BDNF se han relacionado tanto con el envejecimiento normal como con diversas condiciones psiquiátricas, afectando regiones cerebrales críticas para la memoria, como el hipocampo y las áreas parahipocampales (21,22,23,24). Intervenciones como el ejercicio físico y los tratamientos antidepresivos han demostrado modular la expresión de BDNF, ofreciendo un potencial terapéutico en estados saludables y patológicos. Aunque su regulación en modelos animales y humanos ha aclarado aspectos de su función en el deterioro cognitivo, su papel en la fisiopatología de los síntomas mnemónicos continúa siendo complejo (21,22,23,24). A pesar de su asociación con diversas enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, el BDNF puede no ser un biomarcador definitivo debido a su amplia desregulación, aunque ofrece información valiosa sobre la progresión de los trastornos mnemónicos (22,25,26).

Estudios post mortem muestran mayor expresión de BDNF en regiones relacionadas con la memoria, como el hipocampo y la amígdala, y la correlación de su variación; influida por el polimorfismo Val66Met, con el rendimiento cognitivo (23,27,28). Estrategias terapéuticas, que incluyen ejercicio, fluoxetina y entrenamiento cognitivo, han aumentado los niveles de BDNF y mejorado el desempeño en tareas de memoria, subrayando su potencial en el tratamiento de déficits mnemónicos (20,27,28). El aislamiento social temprano en modelos animales, como ratones, se identifica como un factor desencadenante de déficits en la interacción social, replicando características de trastornos neuropsiquiátricos en humanos, tales como el autismo y la esquizofrenia (28,29,30). Este aislamiento, inducido durante períodos críticos

del desarrollo, reduce la sociabilidad, evidenciado por la menor interacción con ratones nuevos comparada con ratones conocidos, y se correlaciona con alteraciones en la función de la microglía, elemento crucial para la homeostasis cerebral y la plasticidad sináptica (31,32,33).

En este contexto, la regulación del BDNF es esencial. En ratones aislados, se observa un incremento en BDNF en áreas clave, como la corteza prefrontal medial (mPFC), implicada en la cognición social y toma de decisiones; este aumento persiste incluso tras la reintegración social, sugiriendo efectos a largo plazo (28,32,34,35). La sobreexpresión de BDNF en la microglía ha inducido déficits similares en el comportamiento social, disminuyendo el tiempo de interacción con nuevos individuos, y se ha observado un desequilibrio en la excitabilidad neuronal de la mPFC, con aumento de señales inhibitorias (sIPSC) y disminución de señales excitatorias (sEPSC) (32,35).

En conclusión, el aislamiento social temprano altera la función microglial y la regulación del BDNF, afectando la plasticidad y función de la corteza prefrontal, lo que conduce a déficits en la sociabilidad (28,34,35,36). Se ha observado que los niveles de BDNF en suero y plasma de ratones son casi idénticos, con concentraciones promedio de aproximadamente 10 pg/mL, cifras significativamente inferiores a las de los humanos, donde los niveles son aproximadamente mil veces mayores. Esta diferencia se explica por el hecho de que, en humanos, las plaquetas son una fuente principal de BDNF, liberándolo durante la coagulación, mientras que en ratones las plaquetas carecen de BDNF, lo que resulta en niveles sanguíneos considerablemente más bajos (37,38,39).

Los estudios en ratones muestran niveles similares en suero y plasma ( $p = 0.473$ ), lo que respalda que, en estos animales, el BDNF no proviene de las plaquetas. Esta diferencia es crucial para interpretar estudios murinos, ya que la ausencia de contribución plaquetaria permite una medición más precisa de BDNF sin la interferencia de su liberación (37,40,41). Además, la validación de la medición de BDNF mediante ELISA, específica para anticuerpos monoclonales contra BDNF, sin interferencia de otras neurotrofinas como NGF o NT3, subraya la importancia de considerar las diferencias entre especies al emplear BDNF como biomarcador en investigaciones neurológicas y psiquiátricas (37,42,43).

Aunque el BDNF posee un considerable potencial terapéutico para trastornos neurodegenerativos, es necesario profundizar en la comprensión de sus funciones y optimizar las tecnologías de administración para lograr tratamientos efectivos y seguros (44,45). Uno de los principales desafíos es su limitada capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que restringe su eficacia cuando se administra de manera periférica (45,46,47). Para superar este obstáculo, se

investigan estrategias como la administración directa mediante infusión intracerebral o la entrega génica con vectores virales (adenovirus) para introducir el gen de BDNF en áreas específicas del cerebro. Estas técnicas, si bien han mostrado resultados prometedores en modelos animales y ensayos clínicos preliminares, aún enfrentan dificultades relacionadas con el daño tisular y la distribución inadecuada del BDNF en el tejido deseado (45,48).

Además, se están explorando alternativas que incluyen compuestos que estimulan la síntesis y liberación de BDNF o el uso de agonistas del receptor TrkB, como el 7,8-dihidroxi-flavona, aunque estas intervenciones aún requieren mayor investigación para optimizar su eficacia y minimizar efectos secundarios (44,49). El envejecimiento cerebral se asocia con un deterioro progresivo de funciones cognitivas, atribuible en parte a la reducción del volumen cerebral, especialmente en áreas vinculadas a la memoria y al procesamiento cognitivo. Con el envejecimiento, las microglías adoptan un estado proinflamatorio que favorece la neuroinflamación crónica de bajo grado (6,50), mientras que la disminución de la señalización neuronal y astrocítica predispone al cerebro a una mayor vulnerabilidad a la apoptosis, contribuyendo a la pérdida de volumen cerebral y deterioro cognitivo (6,50,51).

Los estudios sugieren que la neuroinflamación, como resultado del envejecimiento, agrava el deterioro cognitivo y reduce la plasticidad cerebral, limitando la capacidad de adaptación del cerebro ante nuevas demandas y afectando la reserva cognitiva. En este contexto, el BDNF es crucial para la regulación de la neuroplasticidad y la supervivencia neuronal. Se ha observado que, en individuos mayores, tanto en el cerebro como en el suero, los niveles de BDNF se reducen, correlacionándose con la pérdida de función cognitiva y una mayor susceptibilidad a enfermedades neurodegenerativas. No obstante, aquellos individuos que mantienen un estilo de vida activo, integrando actividades físicas, sociales y mentales, presentan niveles más elevados de BDNF, lo que sugiere un efecto protector en el envejecimiento cerebral (6,50,51).

Modelos experimentales en animales demuestran que la exposición a ambientes enriquecidos, que promueven la estimulación cognitiva, física y social, puede revertir parcialmente la disminución de BDNF en animales envejecidos. Asimismo, el ejercicio físico regular se asocia con un incremento en los niveles cerebrales de BDNF, mejorando la plasticidad sináptica y la función cognitiva en la vejez. Un estudio en ratones envejecidos heterocigotos para BDNF reveló una capacidad reducida para aprender la extinción del miedo y el aprendizaje condicionado en comparación con ratones jóvenes, sugiriendo que la alteración en la señalización de BDNF podría mediar estos déficits cognitivos (49,50).



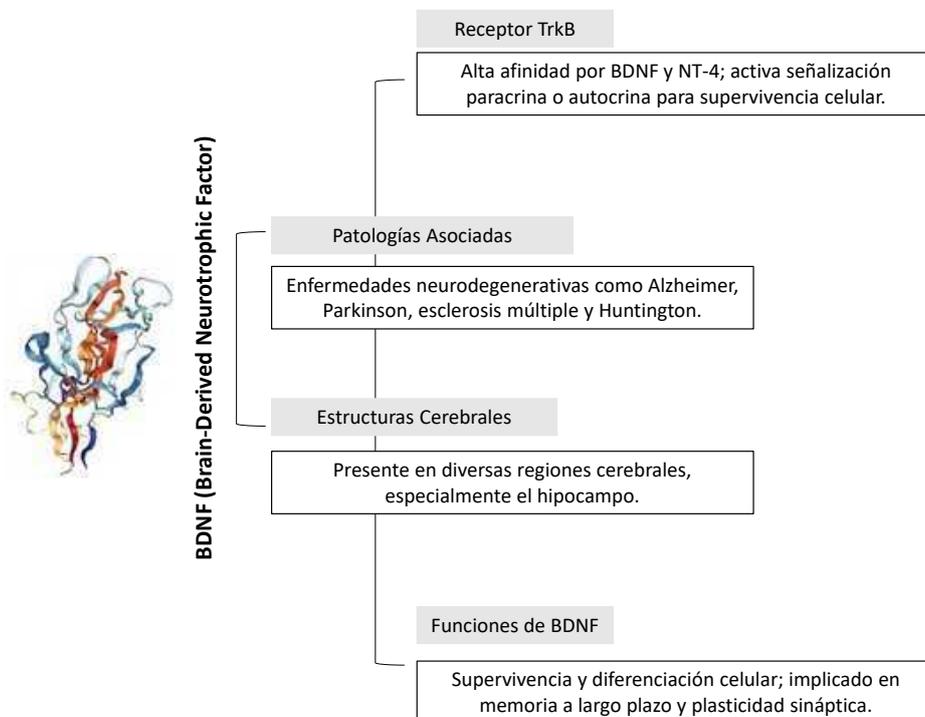
**BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)**

- Plasticidad y Memoria: Crucial para la plasticidad neuronal, aprendizaje y memoria.
- Grupo de proteínas (NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5) que promueven la supervivencia y el crecimiento neuronal.
- Supervivencia y Crecimiento Neuronal: Aumenta la resistencia de las neuronas al daño y facilita la diferenciación y mantenimiento celular.
- Producción en el Hipocampo: Principalmente producido en esta región, clave para funciones cognitivas.

**Reducción de BDNF**

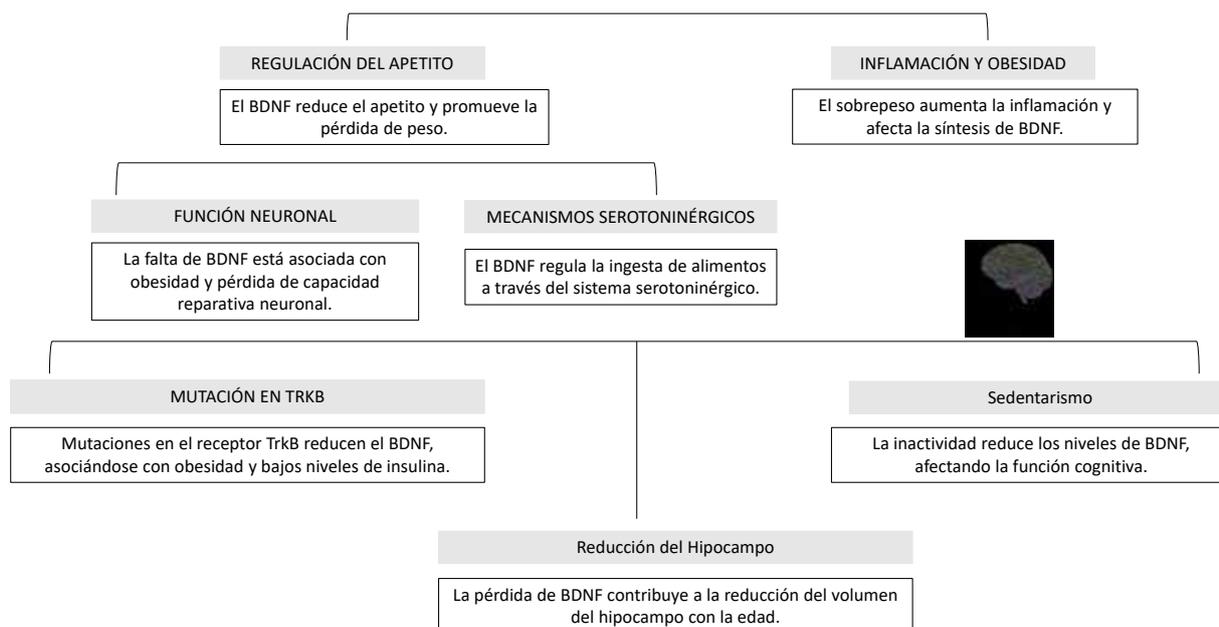


**Figura No.1:** El BDNF, a través del receptor TrkB, regula supervivencia neuronal, plasticidad sináptica y aprendizaje, afectando funciones cerebrales en patologías. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas **(Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (1,2).**



**Figura No.2:** El BDNF, a través de TrkB, regula funciones cerebrales clave, y su disfunción está vinculada a diversas enfermedades neurodegenerativas. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas **(Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (5,6).**

## Ejercicio, sedentarismo y su impacto en los niveles de BDNF



**Figura No.3:** El BDNF juega un papel esencial en la regulación del apetito, la inflamación, la función neuronal y la prevención de enfermedades neurodegenerativas, siendo influenciado por factores como el sedentarismo, la actividad física y mutaciones genéticas en su receptor TrkB. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas **(Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (8,9,10,11).**

## Discusión

Los hallazgos de esta revisión confirman que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) desempeña un papel central en la regulación de la neuroplasticidad, la memoria y la supervivencia neuronal. Su disminución se vincula con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson y la esclerosis múltiple, así como con trastornos cognitivos relacionados con el envejecimiento. El ejercicio físico emerge como una de las estrategias más eficaces para aumentar los niveles de BDNF, mientras que el sedentarismo, la obesidad y la diabetes los reducen significativamente, comprometiendo la salud cerebral.

Sin embargo, esta revisión presenta limitaciones. La mayoría de los estudios analizados son experimentales o preclínicos, lo que restringe su aplicabilidad directa a humanos. Además, existe una heterogeneidad metodológica considerable entre investigaciones, tanto en las técnicas de medición de BDNF como en los diseños experimentales.

Pese a estas limitaciones, los resultados permiten establecer una conexión sólida entre los niveles de BDNF y la función cognitiva, abriendo

interrogantes relevantes sobre cómo potenciar sus efectos mediante intervenciones combinadas. También se evidencia la necesidad de superar obstáculos técnicos, como la baja biodisponibilidad de BDNF por vía periférica y las dificultades para cruzar la barrera hematoencefálica.

En términos prácticos y teóricos, esta revisión respalda el uso del BDNF como biomarcador potencial de salud neurológica y sugiere que futuras estrategias deben integrar enfoques moleculares, conductuales y tecnológicos para combatir el deterioro cognitivo.

## Discussion

*The findings of this review confirm that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a central role in regulating neuroplasticity, memory, and neuronal survival. Reduced BDNF levels are strongly associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and multiple sclerosis, as well as with cognitive disorders linked to aging. Physical exercise emerges as one of the most effective strategies to increase BDNF levels,*

whereas sedentary behavior, obesity, and diabetes significantly reduce them, thereby compromising brain health.

However, this review presents certain limitations. Most of the analyzed studies are experimental or preclinical, which restricts their direct applicability to human populations. Moreover, there is considerable methodological heterogeneity across studies, both in BDNF quantification techniques and experimental designs.

Despite these limitations, the results establish a solid connection between BDNF levels and cognitive function, raising important questions about how to enhance its effects through combined interventions. Technical challenges also persist, such as BDNF's low peripheral bioavailability and limited ability to cross the blood-brain barrier.

In both practical and theoretical terms, this review supports the use of BDNF as a potential biomarker of neurological health and suggests that future strategies should integrate molecular, behavioral, and technological approaches to mitigate cognitive decline.

## Conclusiones

Esta revisión destaca que el BDNF es esencial para la neuroplasticidad y la salud cognitiva, actuando como un regulador clave en procesos de memoria, aprendizaje y reparación neuronal. Su disminución se asocia con el envejecimiento cerebral, enfermedades neurodegenerativas y condiciones como la obesidad o la inactividad física.

Las preguntas clave planteadas han sido respondidas, el BDNF influye directamente en la función cognitiva; su deficiencia agrava el deterioro asociado al envejecimiento; y tanto el ejercicio como algunas estrategias farmacológicas pueden modular sus niveles. Sin embargo, persisten barreras terapéuticas, especialmente en lo referente a su administración clínica.

Se sugiere impulsar investigaciones multicéntricas que evalúen combinaciones de intervención física y farmacológica, así como mejorar los sistemas de entrega de BDNF o sus agonistas. A largo plazo, el fortalecimiento del BDNF podría convertirse en una estrategia efectiva para prevenir o ralentizar enfermedades neurocognitivas, especialmente en poblaciones vulnerables o con factores de riesgo metabólicos.

## Conclusions

This review emphasizes that BDNF is essential for neuroplasticity and cognitive health, acting as a key regulator in memory, learning, and neuronal repair processes. Its decline is closely associated with brain aging, neurodegenerative diseases, and conditions such as obesity or physical inactivity.

The core questions posed were addressed: BDNF directly influences cognitive performance; its deficiency exacerbates age-related decline; and both exercise and selected pharmacological strategies can modulate its levels. Nevertheless, therapeutic barriers remain, particularly regarding its clinical delivery.

Future research should prioritize multicenter studies assessing combined physical and pharmacological interventions, as well as advances in BDNF or TrkB agonist delivery systems. In the long term, strengthening BDNF signaling could emerge as an effective strategy to prevent or slow neurocognitive disorders, particularly in vulnerable populations or those with metabolic risk factors.

## Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

## Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

## Declaración sobre Inteligencias Artificial Generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición

de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

### Declaración de contribuciones de autoría

**YFP:** Búsqueda bibliográfica, curación de datos, redacción del borrador original, organización estructural del manuscrito.

**IAEP:** Investigación documental, análisis clínico de literatura, integración de fuentes sobre ejercicio y neuroplasticidad, redacción preliminar.

**JACL:** Revisión crítica de resultados, análisis de implicaciones neurológicas, ajuste del enfoque clínico, edición de contenido.

**CS:** Supervisión científica, validación metodológica, revisión experta en biología molecular, redacción – revisión final y edición técnica.

**JSST:** Conceptualización general del artículo, integración de enfoques interdisciplinarios, validación de fuentes, revisión crítica y edición final, supervisión académica del manuscrito.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors* [Internet]. 2004 Sep [cited 2023 Dec 16];22(3): 123. Available from: /pmc/articles/PMC2504526/
2. Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, et al. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage*. 2010;51:943–951. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.004.
3. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 16];21(3). Available from: /pmc/articles/PMC7037992/
4. Apfel SC. Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Dec 16];41 Suppl 1(SUPPL. 1):27–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023126/>
5. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci* [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2023 Dec 16];11(6):1164. Available from: /pmc/articles/PMC4697050/
6. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Dec 16];56(5):3295. Available from: /pmc/articles/PMC6476855/
7. Mohammadi A, Amooeian VG, Rashidi E. Dysfunction in Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling Pathway and Susceptibility to Schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Curr Gene Ther* [Internet]. 2018 Mar 7 [cited 2023 Dec 16];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512462/>
8. Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sánchez C, Estévez-López F, Muñoz NE, Mora-Gonzalez J, Migueles JH, et al. Role of Physical Activity and Sedentary Behavior in the Mental Health of Preschoolers, Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med* 2019 499 [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2023 Dec 16];49(9):1383–410. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-019-01099-5>
9. Yang L, Cao C, Kantor ED, Nguyen LH, Zheng X, Park Y, et al. Trends in Sedentary Behavior Among the US Population, 2001-2016. *JAMA* [Internet]. 2019 Apr 23 [cited 2023 Dec 16];321(16):1587–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31012934/>
10. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab*. 2014 Feb 1;25(2):89–98.
11. Felin Fochesatto C, Brand C, Menezes F, Cristi-Montero C, Araujo Gaya AC, Leite N, et al. Sedentary time play a moderator role in the relationship between physical fitness and brain-derived neurotrophic factor in children: A pilot study. *J Exerc Sci Fit*. 2023 Jan 1;21(1):119–24.
12. Kong D, Tong Q, Ye C, Koda S, Fuller PM, Krasnes MJ, et al. GABAergic RIP-Cre Neurons in the Arcuate Nucleus Selectively Regulate Energy

- Expenditure. *Cell*. 2012 Oct 26;151(3):645–57.
13. Pellemounter MA, Cullen MJ, Wellman CL. Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Exp Neurol*. 1995 Feb 1;131(2):229–38.
  14. Júdice PB, Magalhães JP, Hetherington-Rauth M, Correia IR, Sardinha LB. Sedentary patterns are associated with BDNF in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Dec 16];121(3):871–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00421-020-04568-2>
  15. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Piacentini F, Berthoin S, et al. BDNF, IGF-I, Glucose and Insulin during Continuous and Interval Exercise in Type 1 Diabetes. *Int J Sports Med* [Internet]. 2015 Mar 6 [cited 2023 Dec 16];36(12):955–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26212245/>
  16. Apfel SC. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: therapeutic implications. *Brain Pathol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Dec 16];9(2):393–413. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10219753/>
  17. McMahon SB, Priestley J V. Peripheral neuropathies and neurotrophic factors: animal models and clinical perspectives. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Dec 16];5(5):616–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8580713/>
  18. Apfel SC. Neurotrophic Factors and Diabetic Peripheral Neuropathy. *Eur Neurol* [Internet]. 1999 Feb 1 [cited 2023 Dec 16];41(Suppl. 1):27–34. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000052077>
  19. Qian Z, Li B, Meng X, Liao J, Wang G, Li Y, et al. Inhibition of asparagine endopeptidase (AEP) effectively treats sporadic Alzheimer’s disease in mice. *Neuropsychopharmacol* 2023 [Internet]. 2023 Nov 29 [cited 2023 Dec 16];1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01774-2>
  20. Xia Y, Wang ZH, Liu P, Edgington-Mitchell L, Liu X, Wang XC, et al. TrkB receptor cleavage by delta-secretase abolishes its phosphorylation of APP, aggravating Alzheimer’s disease pathologies. *Mol Psychiatry* 2020 267 [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2023 Dec 16];26(7):2943–63. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-020-00863-8>
  21. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci*. 2019 Aug 7;13:363. doi: 10.3389/fncel.2019.00363. PMID: 31440144; PMCID: PMC6692714.
  22. Radbakhsh S, Butler AE, Moallem SA, Sahebkar A. The Effects of Curcumin on Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in Neurodegenerative Disorders. *Curr Med Chem*. 2024;31(36):5937–5952. doi: 10.2174/0929867330666230602145817. PMID: 37278037.
  23. E Dief A, M Samy D, I Dowedar F. Impact of exercise and vitamin B1 intake on hippocampal brain-derived neurotrophic factor and spatial memory performance in a rat model of stress. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61(1):1–7. doi: 10.3177/jnsv.61.1. PMID: 25994133.
  24. Abbott PW, Gumusoglu SB, Bittle J, Beversdorf DQ, Stevens HE. Prenatal stress and genetic risk: How prenatal stress interacts with genetics to alter risk for psychiatric illness. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Apr;90:9–21. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.01.019. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29407514.
  25. Pluchino N, Russo M, Santoro AN, Litta P, Cela V, Genazzani AR. Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience*. 2013 Jun 3;239:271–9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.025. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23380505.
  26. El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, Abi Assaad R, Emmanuel N, Karnib N, El-Ghandour R, Nasrallah P, Bilen M, Ibrahim P, Younes J, Abou Haidar E, Barmo N, Jabre V, Stephan JS, Sleiman SF. Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *J Neurosci*. 2019 Mar 27;39(13):2369–2382. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30692222; PMCID: PMC6435829.
  27. Katoh-Semba R, Semba R, Takeuchi IK, Kato K. Age-related changes in levels of brain-derived neurotrophic factor in selected brain regions of rats, normal mice and senescence-accelerated mice: a comparison to those of nerve growth factor and neurotrophin-3. *Neurosci Res*. 1998 Jul;31(3):227–34. doi: 10.1016/s0168-0102(98)00040-6. PMID: 9809668.

28. Silva-Peña D, García-Marchena N, Alén F, Araos P, Rivera P, Vargas A, García-Fernández MI, Martín-Velasco AI, Villanúa MÁ, Castilla-Ortega E, Santín L, Pavón FJ, Serrano A, Rubio G, Rodríguez de Fonseca F, Suárez J. Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats. *Addict Biol.* 2019 Sep;24(5):1019-1033. doi: 10.1111/adb.12668. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30277635.
29. Komori T, Okamura K, Ikehara M, Yamamuro K, Endo N, Okumura K, Yamauchi T, Ikawa D, O uji-Sageshima N, Toritsuka M, Takada R, Kayashima Y, Ishida R, Mori Y, Kamikawa K, Noriyama Y, Nishi Y, Ito T, Saito Y, Nishi M, Kishimoto T, Tanaka KF, Hiroi N, Makinodan M. Brain-derived neurotrophic factor from microglia regulates neuronal development in the medial prefrontal cortex and its associated social behavior. *Mol Psychiatry.* 2024 May;29(5):1338-1349. doi: 10.1038/s41380-024-02413-y. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38243072; PMCID: PMC11189755.
30. Makinodan M, Komori T, Okamura K, Ikehara M, Yamamuro K, Endo N, Okumura K, Yamauchi T, Ikawa D, O uji-Sageshima N, Toritsuka M, Takada R, Kayashima Y, Ishida R, Mori Y, Kamikawa K, Noriyama Y, Nishi Y, Ito T, Saito Y, Nishi M, Kishimoto T, Tanaka K, Hiroi N. Brain-derived neurotrophic factor from microglia regulates neuronal development in the medial prefrontal cortex and its associated social behavior. *Res Sq [Preprint].* 2023 Jun 30:rs.3.rs-3094335. doi: 10.21203/rs.3.rs-3094335/v1. Update in: *Mol Psychiatry.* 2024 May;29(5):1338-1349. doi: 10.1038/s41380-024-02413-y. PMID: 37461488; PMCID: PMC10350236.
31. Gomes MGS, Tractenberg SG, Orso R, Viola TW, Grassi-Oliveira R. Sex differences in risk behavior parameters in adolescent mice: Relationship with brain-derived neurotrophic factor in the medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett.* 2022 Jan 1;766:136339. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136339. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34762979.
32. Haun HL, Griffin WC, Lopez MF, Solomon MG, Mulholland PJ, Woodward JJ, McGinty JF, Ron D, Becker HC. Increasing Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in medial prefrontal cortex selectively reduces excessive drinking in ethanol dependent mice. *Neuropharmacology.* 2018 Sep 15;140:35-42. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.031. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30056122; PMCID: PMC6113096.
33. Prowse N, Hayley S. Microglia and BDNF at the crossroads of stressor related disorders: Towards a unique trophic phenotype. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Dec;131:135-163. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.09.018. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34537262.
34. Ninan I. Synaptic regulation of affective behaviors; role of BDNF. *Neuropharmacology.* 2014 Jan;76 Pt C(0 0):684-95. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.011. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23747574; PMCID: PMC3825795.
35. Al Omran AJ, Shao AS, Watanabe S, Zhang Z, Zhang J, Xue C, Watanabe J, Davies DL, Shao XM, Liang J. Social isolation induces neuroinflammation and microglia overactivation, while dihydromyricetin prevents and improves them. *J Neuroinflammation.* 2022 Jan 4;19(1):2. doi: 10.1186/s12974-021-02368-9. PMID: 34983568; PMCID: PMC8724741.
36. Al Omran AJ, Shao AS, Watanabe S, Zhang Z, Zhang J, Xue C, Watanabe J, Davies DL, Shao XM, Liang J. Social Isolation Induces Neuroinflammation And Microglia Overactivation, While Dihydromyricetin Prevents And Improves Them. *Res Sq [Preprint].* 2021 Oct 1:rs.3.rs-923871. doi: 10.21203/rs.3.rs-923871/v1. Update in: *J Neuroinflammation.* 2022 Jan 4;19(1):2. doi: 10.1186/s12974-021-02368-9. PMID: 34611661; PMCID: PMC8491854.
37. Want A, Morgan JE, Barde YA. Brain-derived neurotrophic factor measurements in mouse serum and plasma using a sensitive and specific enzyme-linked immunosorbent assay. *Sci Rep.* 2023 May 12;13(1):7740. doi: 10.1038/s41598-023-34262-0. PMID: 37173369; PMCID: PMC10182034.
38. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry.*

- 2005 May 1;57(9):1068-72. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.008. PMID: 15860348.
39. Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res.* 1996 Feb 12;709(1):122-301. doi: 10.1016/0006-8993(95)01321-0. PMID: 8869564.
40. Elfving B, Plougmann PH, Wegener G. Detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat blood and brain preparations using ELISA: pitfalls and solutions. *J Neurosci Methods.* 2010 Mar 15;187(1):73-7. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.12.017. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20043947.
41. Ciszowski K, Gomółka E, Gawlikowski T, Szpak D, Potoczek A, Boba M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) blood levels in patients with acute carbon monoxide poisoning - a preliminary observations. *Przegl Lek.* 2016;73(8):552-9. PMID: 29677430.
42. Oddone F, Roberti G, Micera A, Busanello A, Bonini S, Quaranta L, Agnifili L, Manni G. Exploring Serum Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Across Glaucoma Stages. *PLoS One.* 2017 Jan 9;12(1):e0168565. doi: 10.1371/journal.pone.0168565. PMID: 28068360; PMCID: PMC5221757.
43. Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 19;19(11):3650. doi: 10.3390/ijms19113650. PMID: 30463271; PMCID: PMC6274766.
44. Ibrahim AM, Chauhan L, Bhardwaj A, Sharma A, Fayaz F, Kumar B, Alhashmi M, AlHajri N, Alam MS, Potttoo FH. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neurodegenerative Disorders. *Biomedicines.* 2022 May 16;10(5):1143. doi: 10.3390/biomedicines10051143. PMID: 35625880; PMCID: PMC9138678.
45. Lessmann V. Neurotrophin-dependent modulation of glutamatergic synaptic transmission in the mammalian CNS. *Gen Pharmacol.* 1998 Nov;31(5):667-74. doi: 10.1016/s0306-3623(98)00190-6. PMID: 9809461.
46. Antonijevic M, Dallemagne P, Rochais C. Indirect influence on the BDNF/TrkB receptor signaling pathway via GPCRs, an emerging strategy in the treatment of neurodegenerative disorders. *Med Res Rev.* 2025 Jan;45(1):274-310. doi: 10.1002/med.22075. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39180386.
47. Dalal R, Djakiew D. Molecular characterization of neurotrophin expression and the corresponding tropomyosin receptor kinases (trks) in epithelial and stromal cells of the human prostate. *Mol Cell Endocrinol.* 1997 Oct 31;134(1):15-22. doi: 10.1016/s0303-7207(97)00165-2. PMID: 9406845.
48. Azman KF, Zakaria R. Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 19;23(12):6827. doi: 10.3390/ijms23126827. PMID: 35743271; PMCID: PMC9224343.
49. Sharma V, Singh TG, Kaur A, Mannan A, Dhiman S. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Novel Dynamically Regulated Therapeutic Modulator in Neurological Disorders. *Neurochem Res.* 2023 Feb;48(2):317-339. doi: 10.1007/s11064-022-03755-1. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36308619.
50. Kalpouzos G, Chételat G, Baron JC, et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging.* 2009;30:112-124. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.019.
51. Tisserand DJ. A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb Cortex.* 2004;14:966-973. doi: 10.1093/cercor/bhh057.

# Mecanismos de regeneración cardíaca: nuevas terapias

DOI: 10.5281/zenodo.15828740

López-Garzón, N.A.

*"Mecanismos de regeneración cardíaca: nuevas terapias"*

SANUM 2025, 9(3) 116-121

## Resumen

La regeneración cardíaca es un campo crítico en biomedicina, especialmente ante el alarmante aumento de enfermedades cardiovasculares, que representan el 31% de las muertes globales. A diferencia del corazón adulto, que tiene una capacidad regenerativa limitada, el corazón neonatal muestra un notable potencial de reparación gracias a la presencia de células madre y un microambiente favorable. Este artículo revisa investigaciones recientes sobre modelos de lesión cardíaca, la respuesta inmune y enfoques en ingeniería de tejidos. Se destaca el papel de señales como IGF1R y MyD88 en la regeneración y el desarrollo de hidrogeles, así como la reutilización de fármacos como el acetato de glatiramer. Estos hallazgos son fundamentales para entender los mecanismos de regeneración y su aplicación en adultos, sugiriendo un futuro prometedor para terapias que mejoren la salud cardiovascular a nivel global. La integración de estos conocimientos podría revolucionar el tratamiento de enfermedades cardíacas.

### AUTOR

**Nelson Adolfo López Garzón** M.D. Ph.D- Especialista en Cardiología, Universidad del Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-9816-684X>

### Correspondencia:

 nlmart99@hotmail.com

### Tipo de artículo:

Artículo de revisión

### Sección:

Cardiología

**F. recepción:** 12-04-2025

**F. aceptación:** 01-07-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15828740

### Palabras clave:

Lesiones Cardíacas;  
Infarto del Miocardio;  
Células Madre;  
Ingeniería de Tejidos;  
Fibrosis.

# Cardiac regeneration mechanisms: new therapies

## Abstract

*Cardiac regeneration is a critical field in biomedicine, especially in light of the alarming increase in cardiovascular diseases, which account for 31% of global deaths. Unlike the adult heart, which has a limited regenerative capacity, the neonatal heart demonstrates remarkable repair potential due to the presence of stem cells and a favorable microenvironment. This article reviews recent research on cardiac injury models, the immune response, and tissue engineering approaches. It highlights the role of signals such as IGF1R and MyD88 in regeneration, as well as the development of hydrogels and the repurposing of drugs like glatiramer acetate. These findings are essential for understanding regeneration mechanisms and their application in adults, suggesting a promising future for therapies aimed at improving cardiovascular health worldwide. The integration of this knowledge could revolutionize the treatment of cardiac diseases.*

### Key words:

Heart Injuries;  
Myocardial Infarction;  
Stem Cells;  
Tissue Engineering;  
Fibrosis.

## Introducción

La regeneración cardíaca representa un área crítica en biomedicina, dada la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares, responsables del 31% de las muertes globales (1-3). A diferencia del corazón adulto, el tejido cardíaco neonatal muestra una capacidad regenerativa notable (1,3,5). Esta revisión reflexiva analiza los mecanismos moleculares, inmunológicos y bioingenieriles que subyacen a dicho proceso. El propósito es explorar enfoques terapéuticos emergentes como señalización celular, hidrogeles y reposicionamiento farmacológico. Se incluyen ocho estudios recientes de alto impacto, sin aplicar criterios sistemáticos, abarcando tanto modelos animales como celulares. El objetivo es identificar rutas terapéuticas potenciales y fomentar nuevas estrategias en medicina regenerativa cardiovascular.

## Metodología

Este artículo de reflexión se construyó a partir de una revisión narrativa y analítica de ocho estudios recientes publicados en revistas científicas de alto impacto, con énfasis en Pubmed. La selección se basó en la relevancia temática, calidad metodológica y pertinencia clínica de los hallazgos. Se integraron perspectivas de biología molecular, inmunología y bioingeniería para reflexionar críticamente sobre los mecanismos de regeneración cardíaca. No se realizó metaanálisis ni búsqueda sistemática, dado que el objetivo fue proponer una síntesis interpretativa, identificar puntos de convergencia científica y sugerir nuevas direcciones terapéuticas en medicina cardiovascular regenerativa.

## Resultados

La regeneración cardíaca es un campo de investigación crítico en biomedicina, especialmente dado el alarmante aumento de las enfermedades cardiovasculares, que constituyen una de las principales causas de mortalidad a nivel global (1,2). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), estas condiciones son responsables del 31% de todas las defunciones en el mundo (1-3). El corazón adulto presenta una capacidad regenerativa limitada, lo que dificulta la recuperación tras un daño significativo. En contraste, el corazón neonatal de los mamíferos exhibe una notable capacidad regenerativa después de una lesión. Esta habilidad se debe a la presencia de células madre cardíacas y a un microambiente biológico que favorece la proliferación y diferenciación celular (1,4).

Esta distinción ha impulsado la investigación hacia el entendimiento de los mecanismos moleculares que subyacen a la regeneración en neonatos, con la intención de desarrollar terapias efectivas que optimicen la reparación del miocardio en adultos. Así, el estudio y desarrollo de modelos experimentales de lesión cardíaca se ha consolidado como una estrategia fundamental para desentrañar los mecanismos involucrados en la regeneración. Un modelo innovador que introdujo lesión isquémica en ratones neonatales mediante cauterización de la raíz de la arteria coronaria izquierda demostró ser técnicamente factible, reproducible y con baja mortalidad (10%) (5). Esta técnica permite no solo evaluar la regeneración del ventrículo izquierdo sino también estudiar la respuesta del ventrículo derecho, que puede verse afectado por hipertensión pulmonar secundaria, una condición que compromete la función cardíaca global (1,3,5).

La relevancia de estos modelos radica en su capacidad de revelar vías de señalización clave, como la del receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R). La disminución genética de IGF1R en cardiomiocitos ha demostrado reducir la mitosis celular, incrementar la fibrosis intersticial y limitar severamente el potencial regenerativo del miocardio, lo que subraya su papel esencial en el mantenimiento de la plasticidad cardíaca (6). Estas observaciones resaltan la importancia de estudiar rutas moleculares específicas que regulan la proliferación celular y la remodelación tisular, por lo tanto, su manipulación terapéutica podría convertirse en una piedra angular para la regeneración en adultos (2,3,6). Junto con estas rutas, la respuesta inmune ha emergido como un actor clave en el proceso regenerativo. Estudios en pez cebra han identificado al adaptador MyD88 como modulador de la inflamación temprana y de la fibrosis tardía durante la regeneración cardíaca (7). La eliminación de MyD88 en estos modelos redujo significativamente la infiltración de macrófagos y neutrófilos, lo que conllevó a una disminución de la inflamación y una cicatrización más controlada por fibroblastos, optimizando así la integridad estructural del tejido dañado (2,4,7).

Además, se ha identificado la activación de genes como *cxcl18b*, regulados por la vía de MyD88, lo que sugiere que la modulación inmunológica puede ser dirigida terapéuticamente para balancear reparación y regeneración (1,3,7). Esto abre la posibilidad de diseñar tratamientos que no solo busquen inducir la regeneración per se, sino que también mitiguen las consecuencias adversas de una inflamación desregulada. En esta línea, la ingeniería de tejidos ha introducido soluciones tecnológicas altamente prometedoras. El desarrollo de hidrogeles bioactivos con propiedades anti-calcificación y anti-trombosis ha representado un avance significativo, especialmente

en la regeneración de válvulas cardíacas y estructuras intracardíacas dañadas (8).

Estos materiales biomiméticos son capaces de adaptarse dinámicamente al proceso de remodelación tisular y de liberar agentes inmunomoduladores que favorecen la integración del implante con el tejido huésped, minimizando la respuesta inflamatoria y optimizando la funcionalidad a largo plazo (1,2,8). Esta integración entre química de materiales, biología celular y medicina regenerativa ha ampliado las posibilidades terapéuticas para pacientes con cardiopatías crónicas, permitiendo vislumbrar un futuro con prótesis biológicamente activas y personalizadas.

En paralelo, la reutilización farmacológica ha adquirido protagonismo, como lo demuestra el acetato de glatiramer, un medicamento inicialmente diseñado para la esclerosis múltiple que ha mostrado efectos notables en modelos de infarto de miocardio. Estudios recientes indican que este compuesto no solo reduce la inflamación, sino que también protege a los cardiomiocitos y promueve la angiogénesis, proceso clave en la restauración del flujo sanguíneo y la regeneración post-isquémica (2,9).

Estos efectos han sido confirmados en modelos porcinos, lo que potencia la viabilidad translacional del fármaco hacia la práctica clínica en cardiología regenerativa (6,7,9). La capacidad del acetato de glatiramer de actuar sobre múltiples frentes, inmunológico, celular y vascular, lo posiciona como un candidato ideal para terapias combinadas que busquen acelerar la recuperación funcional del tejido cardíaco. A partir del análisis de ocho estudios clave sobre regeneración cardíaca, se consolidan hallazgos que confirman y amplían estas perspectivas. En ratones neonatales, la inducción de isquemia provocó una notable proliferación de cardiomiocitos, confirmando su alto potencial regenerativo (5). En pez cebra, se confirmó el papel dual de MyD88 como modulador del proceso inflamatorio y antifibrótico (7). En cultivo celular, la inhibición de IGF1R resultó en un detrimento significativo de la capacidad proliferativa de los cardiomiocitos (6).

En modelos de ratón adulto, los hidrogeles diseñados favorecieron la integración tisular y redujeron la inflamación (8). En modelos porcinos, el acetato de glatiramer no solo mejoró la función cardíaca post-infarto, sino que promovió la formación de nuevos vasos (9). También se evidenció que en modelos neonatales de ratón existen células madre cardíacas que activan vías regenerativas específicas (1). En conejos, el uso de células madre redujo la fibrosis y mejoró la función ventricular (2). Finalmente, en ratones adultos, la señalización de TGF- $\beta$  se vinculó con mecanismos clave para modular la fibrosis durante la reparación (3).

Estos estudios, al integrar datos de distintos modelos animales y enfoques metodológicos, permiten consolidar una visión holística de los mecanismos celulares, moleculares e inmunológicos involucrados en la regeneración cardíaca. En conjunto, evidencian cómo la biología del desarrollo, la inmunomodulación y la bioingeniería convergen para ofrecer nuevas soluciones terapéuticas que, con base en la ciencia traslacional, podrían transformar radicalmente el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (6,7,9).

A pesar del progreso alcanzado, es necesario reconocer que los estudios están aún en fases preclínicas y su validación en humanos requerirá rigurosas evaluaciones clínicas. Sin embargo, el impulso actual en biotecnología y medicina personalizada promete acortar la distancia entre laboratorio y hospital, posibilitando la implementación futura de terapias regenerativas dirigidas, seguras y eficaces. Así, la regeneración cardíaca no solo representa una frontera científica en expansión, sino una oportunidad real para transformar la calidad de vida de millones de personas afectadas por patologías cardíacas alrededor del mundo (6,7,9).

## Discusión

Los hallazgos revisados en este artículo evidencian que la regeneración cardíaca neonatal es un fenómeno complejo, impulsado por interacciones precisas entre vías de señalización, células madre, respuesta inmune e ingeniería de tejidos. IGF1R y MyD88 emergen como nodos críticos en la modulación celular y tisular, mientras que los hidrogeles y el reposicionamiento farmacológico, como el uso de acetato de glatiramer, ofrecen soluciones terapéuticas innovadoras. No obstante, la mayoría de los estudios analizados son preclínicos y realizados en modelos animales, lo cual limita la extrapolación inmediata a la práctica clínica. Además, existe heterogeneidad metodológica entre los modelos y enfoques utilizados. A pesar de ello, la convergencia de resultados sugiere una base sólida para avanzar en la traslación clínica. Futuros estudios deberán abordar la compatibilidad inmunológica, la biodisponibilidad de biomateriales y los efectos a largo plazo de las terapias propuestas. Esta reflexión invita a considerar la regeneración cardíaca no como una utopía biotecnológica, sino como una dirección alcanzable si se integran avances en biología del desarrollo, inmunología y bioingeniería. Las implicaciones teóricas son profundas, se reconfigura la noción de irreversibilidad en el daño miocárdico, abriendo posibilidades reales de restauración funcional.

## Discussion:

*The findings reviewed in this article demonstrate that neonatal cardiac regeneration is a complex phenomenon driven by precise interactions among signaling pathways, stem cells, immune responses, and tissue engineering. IGF1R and MyD88 emerge as critical nodes in cellular and tissue modulation, while hydrogels and drug repurposing strategies—such as the use of glatiramer acetate—offer innovative therapeutic avenues. However, most of the studies analyzed are preclinical and based on animal models, which limits the immediate clinical translatability of these approaches. Additionally, methodological heterogeneity across models and experimental designs poses challenges to direct comparison. Nevertheless, the convergence of results suggests a robust foundation for future clinical translation. Upcoming studies should address immune compatibility, biomaterial bioavailability, and the long-term effects of proposed therapies. This reflection positions cardiac regeneration not as a biotechnological utopia, but as an achievable direction—provided advances in developmental biology, immunology, and bioengineering are strategically integrated. The theoretical implications are profound, as they challenge the long-standing notion of irreversibility in myocardial injury, opening real possibilities for functional restoration.*

## Conclusiones

Este artículo de reflexión destaca que la regeneración cardíaca es un campo emergente con fundamentos científicos sólidos y aplicaciones clínicas prometedoras. Los estudios revisados demuestran que mecanismos como la señalización IGF1R, la inmunomodulación vía MyD88, y el uso de biomateriales e inmunoterapias podrían cambiar el abordaje del daño miocárdico. Si bien los hallazgos provienen de modelos preclínicos, ofrecen claves mecánicas que orientan futuras terapias dirigidas. Se responde así a la pregunta inicial, sí existen mecanismos reparadores viables, pero su aplicación clínica requiere investigación traslacional rigurosa. Se sugiere profundizar en ensayos clínicos controlados, integración de tecnologías personalizadas y validación de biomarcadores regenerativos. La regeneración cardíaca puede convertirse en una herramienta central en la medicina del futuro.

## Conclusions

*This reflective article highlights cardiac regeneration as an emerging field with solid scientific underpinnings and promising clinical potential. The studies reviewed demonstrate that mechanisms such as IGF1R signaling, MyD88-mediated immunomodulation, and the use of biomaterials and immunotherapies may reshape the therapeutic approach to myocardial damage. While the evidence is primarily preclinical, it provides mechanistic insights that inform future targeted therapies. Thus, the initial question is answered affirmatively: viable reparative mechanisms do exist, although their clinical implementation demands rigorous translational research. Further efforts should focus on controlled clinical trials, the integration of personalized technologies, and the validation of regenerative biomarkers. Cardiac regeneration may become a central pillar of future cardiovascular medicine.*

## Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

## Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

## Declaración sobre IA

Durante la redacción de este manuscrito, no se utilizó inteligencia artificial para generar contenido científico, análisis o interpretación de resultados. El texto fue elaborado íntegramente por los autores, quienes asumieron todas las decisiones

conceptuales, editoriales y argumentativas. Se garantiza el cumplimiento de las directrices éticas establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE respecto al uso responsable de tecnologías digitales en la producción académica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Steinhauser ML, Lee RT. Regeneration of the heart. *EMBO Mol Med*. 2011 Dec;3(12):701-12. doi: 10.1002/emmm.201100175. Epub 2011 Sep 23. PMID: 22095736; PMCID: PMC3377117.
2. Garbern JC, Lee RT. Heart regeneration: 20 years of progress and renewed optimism. *Dev Cell*. 2022 Feb 28;57(4):424-439. doi: 10.1016/j.devcel.2022.01.012. PMID: 35231426; PMCID: PMC8896288.
3. Pezhouman A, Nguyen NB, Kay M, Kanjilal B, Noshadi I, Ardehali R. Cardiac regeneration - Past advancements, current challenges, and future directions. *J Mol Cell Cardiol*. 2023 Sep;182:75-85. doi: 10.1016/j.yjmcc.2023.07.009. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37482238.
4. Laflamme MA, Murry CE. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol*. 2005 Jul;23(7):845-56. doi: 10.1038/nbt1117. PMID: 16003373.
5. Hu, T., Fleischmann, B.K. & Malek Mohammadi, M. Cauterization of the root of the left coronary artery as a straightforward, large and reproducible ischemic injury model in neonatal mice. *Lab Anim* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41684-024-01443-x>
6. Schuetz, T., Dolejsi, T., Beck, E. et al. Murine neonatal cardiac regeneration depends on Insulin-like growth factor 1 receptor signaling. *Sci Rep* 14, 22661 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72783-4>
7. Goumenaki, P., Günther, S., Kikhi, K. et al. The innate immune regulator MyD88 dampens fibrosis during zebrafish heart regeneration. *Nat Cardiovasc Res* 3, 1158–1176 (2024). <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00538-5>
8. Li, J., Qiao, W., Liu, Y. et al. Facile engineering of interactive double network hydrogels for heart valve regeneration. *Nat Commun* 15, 7462 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51773-0>
9. Aviel, G., Elkahal, J., Umansky, K.B. et al. Repurposing of glatiramer acetate to treat cardiac ischemia in rodent models. *Nat Cardiovasc Res* 3, 1049–1066 (2024). <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00524-x>



# Divorcio como determinante social: implicaciones para la salud integral y estrategias de prevención

DOI: 10.5281/zenodo.15828767

Guayambuco-Medina, M.A. Saavedra-Torres, J.S.

Ayala-Gordon, F.A. Dussan-Gutiérrez, O.A.

*“Divorcio como determinante social:  
implicaciones para la salud integral y estrategias de prevención”*

SANUM 2025, 9(3) 122-131

## AUTORES

**Maira Alejandra Guayambuco Medina** M.D- Pontificia Universidad Javeriana, Cali; Colombia. <https://orcid.org/0009-0005-5917-9345>

**Jhan Sebastián Saavedra Torres**, MD, M.Sc. Integrante del Grupo de Investigación en Salud (GIS), Popayán, Colombia.

**Fisher Alejandro Ayala Gordon**, PhD. Abogado en el soporte de procesos de control de salud. Doctorado en Teología y Pastor Principal de la Iglesia Jehová Tsidkenu Del Cliff, San Andrés Isla, Colombia.

**Oscar Andres Dussan Gutiérrez** M.D- Cirujano de la Universidad Sur colombiana; sub especialista en Cirugía Oncológica, Pontificia Universidad Javeriana, Cali; Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-1193-4330>

## Resumen

El divorcio se presenta como un fenómeno social con importantes repercusiones en la salud física y mental, afectando a individuos de todas las edades. Diversos estudios han demostrado que las personas divorciadas presentan mayores tasas de mortalidad, depresión, enfermedades crónicas y abuso de sustancias en comparación con las que permanecen casadas. Esta revisión tiene como objetivo proporcionar un análisis exhaustivo de la literatura existente sobre el impacto del divorcio, explorando tanto sus efectos inmediatos como sus secuelas a largo plazo en diversas poblaciones, incluyendo niños, adolescentes y adultos. Para ello, se consultaron bases de datos reconocidas (PubMed, Scopus y Web of Science) utilizando palabras clave como “divorcio”, “salud mental”, “salud física”, “estado civil” y “envejecimiento”.

Se incluyeron estudios empíricos, revisiones sistemáticas, meta-análisis y trabajos teóricos publicados en los últimos 25 años, y se aplicaron criterios de inclusión rigurosos. Los hallazgos revelan que el divorcio incrementa el riesgo de problemas emocionales, alteraciones en el desarrollo infantil, mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y deterioro cognitivo en la vejez, siendo factores moderadores la calidad del apego, el insomnio post-separación y la violencia doméstica. En conclusión, se destaca la necesidad de intervenciones multidisciplinarias y políticas públicas integrales para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por este fenómeno.

## Palabras clave:

Divorcio;  
Salud;  
Depresión;  
Enfermedades Cardiovasculares.

# Divorce as a social determinant of health: implications for holistic well-being and preventive approaches

## Abstract

*Divorce emerges as a social phenomenon with significant repercussions on both physical and mental health, affecting individuals across all age groups. Numerous studies have demonstrated that divorced individuals exhibit higher rates of mortality, depression, chronic diseases, and substance abuse compared to those who remain married. This review aims to provide a comprehensive analysis of the existing literature on the impact of divorce, exploring both its immediate effects and long-term consequences on diverse populations, including children, adolescents, and adults. To achieve this, recognized databases (PubMed, Scopus, and Web of Science) were searched using keywords such as "divorce," "mental health," "physical health," "marital status," and "aging."*

*Empirical studies, systematic reviews, meta-analyses, and theoretical works published in the last 25 years were included, applying rigorous inclusion criteria. The findings reveal that divorce increases the risk of emotional problems, developmental disruptions in childhood, a higher incidence of cardiovascular diseases, and cognitive decline in later life. Moderating factors such as attachment quality, post-separation insomnia, and domestic violence further amplify these effects. In conclusion, the review underscores the need for multidisciplinary interventions and comprehensive public policies to improve the quality of life for those affected by divorce.*

### Key words:

Divorce;  
Health;  
Depression;  
Cardiovascular Diseases.

### Autor de correspondencia:

Oscar Andres Dussan Gutiérrez

odussangutierrez@gmail.com

### Tipo de artículo:

Artículo de revisión

### Sección:

Psicología, Sociología y Medicina de Familia

**F. recepción:** 16-04-2025

**F. aceptación:** 01-07-2025

**DOI:** [10.5281/zenodo.15828767](https://doi.org/10.5281/zenodo.15828767)

## Introducción

El divorcio, más allá de su dimensión jurídica, ha emergido como una experiencia biopsicosocial compleja con implicaciones profundas en la salud individual y colectiva. Estudios recientes destacan que, sin distinción de género, las personas divorciadas presentan un mayor riesgo de mortalidad, trastornos afectivos, enfermedades crónicas y consumo de sustancias en comparación con quienes mantienen una unión conyugal estable (2,3). Estos efectos, lejos de limitarse al ámbito psicológico, trascienden hacia el funcionamiento físico y social de los individuos.

Desde una perspectiva de salud pública, el divorcio debe comprenderse como un determinante social que condiciona el acceso, la calidad y los desenlaces de atención en salud (4,5). Aunque muchas personas logran atravesar este proceso con resiliencia, otros presentan secuelas persistentes asociadas a culpa, insomnio o crisis identitarias que afectan su funcionalidad cotidiana (2,3). La ruptura conyugal modifica no solo las relaciones afectivas sino también la estructura misma del entorno familiar, afectando especialmente a los hijos y a las dinámicas intergeneracionales (3,4).

En este contexto, se vuelve esencial revisar la evidencia científica sobre los efectos del divorcio en diferentes grupos poblacionales y a lo largo del ciclo vital. Esta revisión se propone analizar críticamente los principales hallazgos de investigaciones empíricas, metaanálisis y estudios teóricos de las últimas décadas (2,3,4,5), con el fin de delimitar las consecuencias del divorcio en la salud física y mental, identificar vacíos de conocimiento y fundamentar propuestas de intervención interdisciplinaria que trasciendan la lectura meramente legal del fenómeno.

## Metodología

La presente revisión se realizó mediante un enfoque sistemático, con búsquedas en PubMed, Scopus y Web of Science. Se emplearon palabras clave como "divorcio", "salud mental", "salud física", "desarrollo infantil", "estado civil", "envejecimiento", "cardiovascular" y "deterioro cognitivo". Se incluyeron estudios empíricos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y trabajos teóricos publicados en inglés o español durante los últimos 25 años. Los criterios de inclusión exigieron análisis directos sobre los efectos del divorcio en la salud, diferenciando por edad y género. Se excluyeron investigaciones con escasa rigurosidad metodológica o sin evidencia directa. El proceso de selección consistió en una revisión inicial de títulos y resúmenes, seguida de lectura completa de los textos seleccionados. Se realizó con el modelo PRISMA. En total, se incluyeron 50 estudios: 27 empíricos, 2 longitudinales, 6 revisiones, 8

en neuropsicología, 6 teóricos y un informe institucional. Este manuscrito fue redactado por los autores. Se utilizó inteligencia artificial como apoyo en la edición de estilo y mejora de redacción.

## Resultados

El entorno familiar cumple una función esencial en el desarrollo emocional, cognitivo y social de los niños (6,7). Cuando el divorcio ocurre antes de los 12 años, puede generar respuestas de estrés emocional y conductual que sobrepasan los recursos adaptativos del menor (5,6). Las investigaciones muestran que los hijos de padres divorciados presentan un mayor riesgo de ansiedad, depresión, ideación suicida, bajo rendimiento escolar y problemas de conducta, sobre todo si la separación ocurre en edades tempranas o durante la adolescencia inicial (5,6,7). La edad es un factor crítico: los niños pequeños tienden a internalizar los efectos emocionales del divorcio, mientras que los adolescentes manifiestan conductas disruptivas, aislamiento y consumo de sustancias como formas de afrontamiento (5,8,9).

Durante la adolescencia, el cerebro experimenta una reorganización estructural y funcional significativa. Esta alta plasticidad lo vuelve especialmente vulnerable a influencias ambientales como el divorcio, lo que puede alterar circuitos relacionados con la regulación emocional y la respuesta conductual, generando efectos prolongados (10,11). En este contexto, la calidad del apego cobra relevancia. El apego inseguro, más común en familias con rupturas conflictivas, se vincula con sentimientos de soledad, baja autoestima, inseguridad emocional y dificultades para establecer relaciones interpersonales estables (12–14). Por el contrario, un apego seguro actúa como factor de protección frente a trastornos de personalidad y favorece una mayor resiliencia.

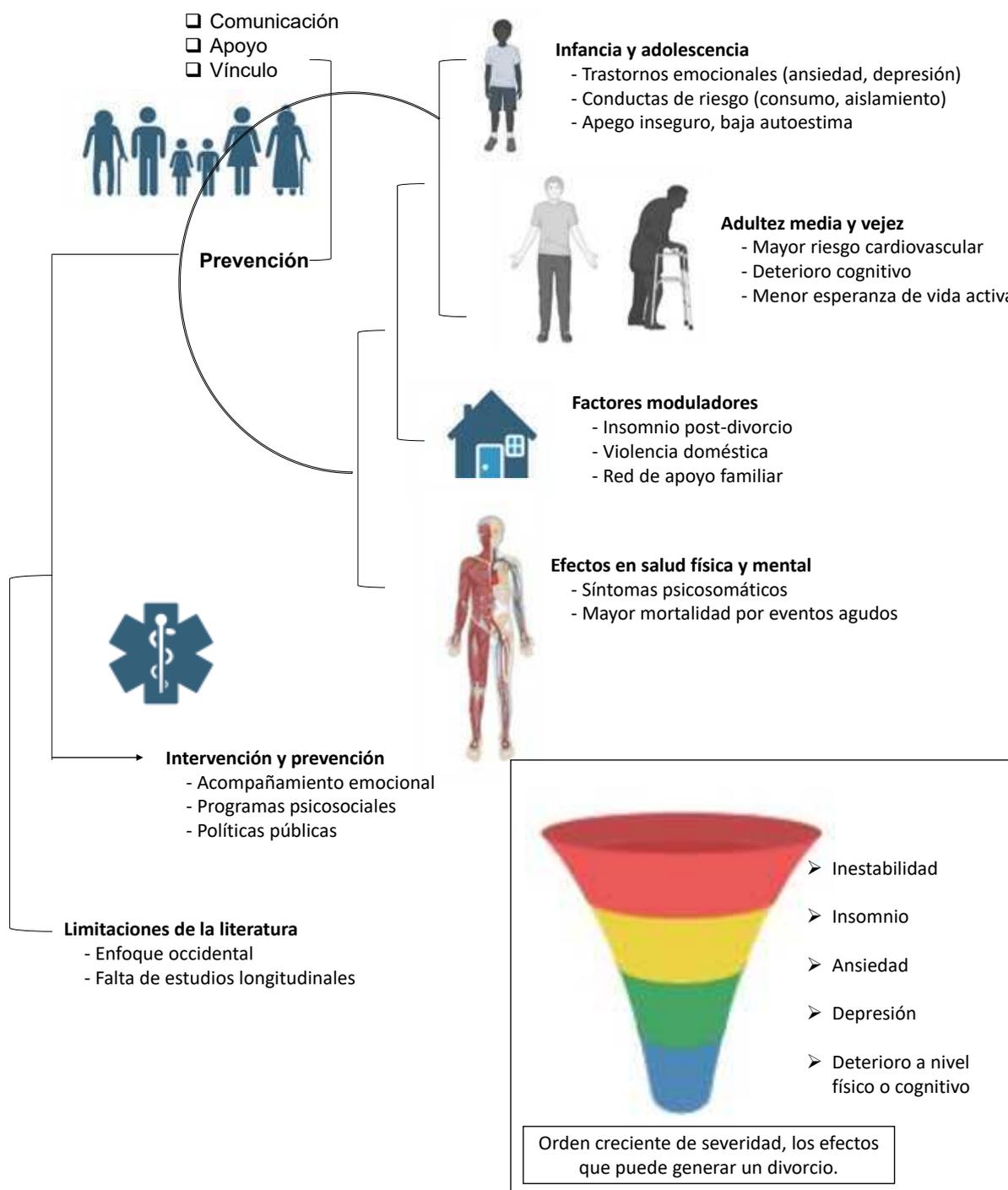
La evidencia indica que los adolescentes entre los 16 y 19 años que experimentan el divorcio de sus padres presentan consecuencias emocionales que pueden extenderse hasta cuatro años después del evento (5,6). Además del impacto psicológico, es frecuente la exposición a contextos socioeconómicos adversos, como barrios con menor seguridad, condiciones habitacionales deficientes o instituciones educativas con bajos estándares (5–7). Cuando se preserva un vínculo sólido entre padres e hijos, se observan menores tasas de trastornos psiquiátricos y una mejor adaptación emocional (11–13).

Una dimensión crítica es la relación entre el divorcio, el maltrato infantil y la ansiedad adolescente. En hogares donde se ha producido una ruptura conyugal, los niveles de ansiedad en adolescentes alcanzan el 48,8%, superando el 35,1% registrado en familias sin separación (15,16). En casos donde

el divorcio se combina con violencia intrafamiliar o segundas uniones conflictivas, los niveles de depresión y ansiedad pueden superar el 70%. Estos datos respaldan la necesidad de estrategias de intervención temprana dirigidas a prevenir y mitigar el impacto psicológico en niños y adolescentes.

El divorcio también repercute en la calidad de vida infantil. Investigaciones realizadas en Argentina y España confirman que los niños en edad escolar provenientes de hogares divorciados obtienen

puntuaciones más bajas en indicadores de bienestar psicosocial, sobre todo en contextos de bajo nivel educativo o divorcios no consensuados (17–19). Madres jóvenes parecen reportar efectos más marcados sobre sus hijos, especialmente cuando carecen de redes de apoyo o recursos emocionales. Herramientas como el Cuestionario de Salud Infantil permiten detectar estos deterioros en la calidad de vida desde edades tempranas. **Ver Figura No.1.**



**Figura No.1:** El diagrama muestra cómo el divorcio impacta progresivamente la salud mental y física desde la infancia hasta la vejez, destacando factores moduladores como el insomnio y la violencia, y la importancia de la prevención mediante vínculos, apoyo y comunicación familiar. (Autoría propia de los autores).

En la adultez mayor, el estado civil se correlaciona con la esperanza de vida y su calidad. La esperanza de vida activa, los años vividos sin discapacidad, es mayor en personas casadas. Datos del sistema Medicare en Estados Unidos indican que los hombres casados viven en promedio 2,2 años más que los solteros, y las mujeres 2,4 años más (21–24). Estas diferencias no solo se reflejan en longevidad, sino en menor prevalencia de enfermedades crónicas. El matrimonio actúa como un amortiguador de riesgos para la salud, gracias al apoyo emocional, el cuidado mutuo y la regulación de conductas de riesgo.

El divorcio, por el contrario, incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares en un 42% en comparación con la población casada (25). Esta asociación se explica en parte por el estrés emocional, el insomnio persistente y los cambios en el estilo de vida. Además, quienes han enviudado o se han divorciado tienen un riesgo 1,55 veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular, lo que se relaciona con la carencia de apoyo emocional y una sensación sostenida de aislamiento (25,26). La recuperación tras un infarto de miocardio también es menos favorable en personas solteras, lo que resalta el valor protector del vínculo conyugal.

Las diferencias por género también son relevantes. Las mujeres divorciadas enfrentan un riesgo significativamente mayor de infarto agudo de miocardio, y este riesgo no disminuye incluso si establecen nuevas uniones (31,32). En hombres con antecedentes de dos o más divorcios, la probabilidad de infarto se incrementa en un 66% respecto a quienes nunca se han divorciado (31–33). Este patrón se acentúa en mayores de 65 años, donde la incidencia de eventos cardiovasculares tiende a aumentar. Curiosamente, la viudez no parece relacionarse con un aumento en los casos de insuficiencia cardíaca crónica, lo que sugiere que los efectos del estado civil varían en función del diagnóstico específico (36,37).

La alteración del sueño tras una separación es un síntoma común pero clínicamente significativo. Si el insomnio se extiende más de siete meses, la probabilidad de desarrollar hipertensión arterial sistólica se triplica (28–30). Esto ilustra cómo una consecuencia aparentemente menor del divorcio puede tener repercusiones fisiológicas graves, contribuyendo a un mayor riesgo cardiometabólico.

Las enfermedades físicas también inciden en la estabilidad de los vínculos matrimoniales. Cuando un miembro de la pareja padece una condición crónica, el otro asume cargas adicionales de cuidado que pueden tensionar la relación. La disminución de ingresos, el agotamiento emocional y la redistribución de roles domésticos incrementan el riesgo de disolución conyugal, sobre todo en relaciones

ya frágiles (38–44). En estos casos, el divorcio no siempre refleja falta de compromiso, sino una sobrecarga no resuelta.

El impacto del diagnóstico de cáncer en la relación conyugal difiere según el género. Estudios muestran que las mujeres diagnosticadas con cáncer tienen seis veces más probabilidad de ser abandonadas por sus parejas en comparación con los hombres (45). Este hallazgo revela disparidades significativas en la respuesta emocional y conductual ante la enfermedad grave y evidencia patrones culturales de afrontamiento desiguales.

Durante la pandemia de COVID-19 se observaron transformaciones profundas en las dinámicas familiares. Se reportó un aumento de los divorcios, una disminución de la natalidad y una mayor prevalencia de violencia intrafamiliar, especialmente en países en desarrollo (46,47). La insatisfacción sexual, los comportamientos controladores, el abuso de sustancias y decisiones unilaterales se identificaron como factores asociados a la menor duración de los matrimonios (47,48). La crisis sanitaria intensificó vulnerabilidades preexistentes y desbordó los recursos adaptativos de muchas familias, subrayando la necesidad de intervenciones estructurales.

Finalmente, la violencia doméstica surge como una de las causas más frecuentes de disolución matrimonial. Tanto el abuso físico como el emocional deterioran la salud de todos los miembros del hogar y constituyen un indicador claro de relaciones disfuncionales (49,50). Abordar estas problemáticas con una visión de salud pública es crucial para la prevención del daño y la promoción de entornos familiares saludables.

Los hallazgos de esta revisión posicionan al divorcio como un determinante social con efectos significativos en la salud mental, física y el desarrollo psicosocial a lo largo del ciclo vital. En niños y adolescentes, predominan los trastornos emocionales, conductuales y las dificultades de adaptación (5,6; 10,11), mientras que, en la vejez, se incrementa la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y deterioro cognitivo (25,27). Estos efectos se ven amplificados por factores moduladores como la calidad del apego, el insomnio y la violencia doméstica (12,13; 28,19; 30), lo que justifica un enfoque integral en salud pública.

Sin embargo, se identifican limitaciones metodológicas relevantes. La mayoría de los estudios revisados se concentran en contextos estadounidenses, presentan heterogeneidad en los diseños y carecen de consenso sobre variables clave, lo que limita su generalización (21–24). Esto abre la puerta a investigaciones futuras centradas en intervenciones culturalmente contextualizadas, programas de

prevención interdisciplinarios y políticas públicas sensibles al impacto del divorcio.

Esta revisión invita a repensar el divorcio más allá del marco legal y a entenderlo como una experiencia compleja, con implicaciones clínicas, educativas y sociales que merecen una respuesta articulada desde distintos sectores.

## Discusión

Los hallazgos de esta revisión permiten comprender con mayor profundidad cómo el divorcio actúa como un determinante social de la salud a lo largo del ciclo vital. La evidencia reunida sugiere que sus efectos no se limitan al ámbito emocional, sino que abarcan también consecuencias físicas y psicosociales relevantes. Los estudios revisados coinciden en señalar un aumento en la prevalencia de trastornos del estado de ánimo en niños y adolescentes, así como un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo en adultos mayores (5,6; 10,11; 25,27). Particularmente llamativa es la influencia de factores moduladores como el insomnio post ruptura, la calidad del apego y la exposición a contextos de violencia doméstica, los cuales intensifican la vulnerabilidad de los individuos (12,13; 28,19; 30).

A pesar de la solidez de estos hallazgos, esta revisión presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. Entre ellas, destaca la concentración de estudios en poblaciones occidentales, especialmente estadounidenses, lo que restringe la aplicabilidad de los resultados a otras realidades culturales (21–24). Además, la heterogeneidad metodológica entre estudios dificulta la comparación directa entre sus conclusiones, y pone de manifiesto la necesidad de una mayor estandarización en las variables evaluadas.

Frente a estas limitaciones, se hace evidente la urgencia de ampliar la base empírica con investigaciones longitudinales y culturalmente contextualizadas. Asimismo, resulta pertinente promover estudios que aborden de forma integrada los factores biológicos, psicológicos y sociales involucrados. En términos prácticos, estos resultados refuerzan la necesidad de diseñar estrategias preventivas, programas psicosociales y políticas públicas orientadas a mitigar el impacto del divorcio y fortalecer el bienestar de los individuos y familias involucradas.

## Discussion:

*The findings of this review provide a deeper understanding of how divorce functions as a social determinant of health throughout the life course. The gathered evidence suggests that its effects are not limited to the emotional sphere but also include significant physical and psychosocial consequences. The reviewed studies consistently report an increased prevalence of mood disorders in children and adolescents, as well as a heightened risk of cardiovascular disease and cognitive decline in older adults (5,6; 10,11; 25,27). Particularly noteworthy is the influence of moderating factors such as post-breakup insomnia, attachment quality, and exposure to domestic violence contexts, all of which intensify individual vulnerability (12,13; 28,19; 30).*

*Despite the strength of these findings, this review has several limitations that must be considered. Notably, there is a concentration of studies focused on Western populations, particularly in the United States, which limits the generalizability of the results to other cultural contexts (21–24). Additionally, the methodological heterogeneity across studies complicates direct comparison of their conclusions and highlights the need for greater standardization in the variables assessed.*

*In light of these limitations, the urgency of expanding the empirical base through longitudinal and culturally contextualized research becomes evident. Furthermore, it is essential to promote studies that integrally address the biological, psychological, and social factors involved. In practical terms, these results reinforce the need to design preventive strategies, psychosocial programs, and public policies aimed at mitigating the impact of divorce and enhancing the well-being of the individuals and families affected.*

## Conclusiones

El divorcio, lejos de ser solo una decisión legal o personal, se configura como un fenómeno de alta complejidad con efectos tangibles en la salud física y mental. Esta revisión evidencia cómo la separación conyugal incrementa significativamente los riesgos de ansiedad, depresión, enfermedades crónicas y problemas psicosociales en distintos momentos del ciclo vital. En niños y adolescentes, los principales efectos se relacionan con alteraciones en el desarrollo emocional, conductual y escolar, mientras que en adultos

mayores se identifican mayores tasas de enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo (5,6; 10,11; 25,27).

Estas consecuencias se ven amplificadas en presencia de factores como el apego inseguro, la violencia doméstica o la persistencia del insomnio tras la ruptura (12,13; 28,19; 30). Por otra parte, el análisis de la literatura permitió constatar la escasez de investigaciones longitudinales y la limitada diversidad geográfica de los estudios, lo cual constituye una barrera para la generalización de los resultados (21–24).

En respuesta a las preguntas planteadas en la introducción, esta revisión confirma que el divorcio debe ser entendido como un evento biopsicosocial con múltiples dimensiones, cuyas implicaciones trascienden lo individual y afectan estructuras familiares y comunitarias. De cara al futuro, se sugiere fomentar investigaciones que integren metodologías mixtas, enfoques interculturales y marcos interdisciplinarios. Asimismo, se propone avanzar hacia la implementación de políticas públicas que contemplen el acompañamiento emocional post-divorcio, el fortalecimiento de redes de apoyo y la promoción de intervenciones terapéuticas orientadas al bienestar integral.

## Conclusions

*Divorce, far from being merely a legal or personal decision, emerges as a highly complex phenomenon with tangible effects on both physical and mental health. This review demonstrates how marital separation significantly increases the risks of anxiety, depression, chronic illnesses, and psychosocial problems at various stages of the life cycle. In children and adolescents, the main consequences are related to emotional, behavioral, and academic development issues, while in older adults, higher rates of cardiovascular disease and cognitive decline are observed (5,6; 10,11; 25,27).*

*These outcomes are further exacerbated in the presence of factors such as insecure attachment, domestic violence, or persistent insomnia following the breakup (12,13; 28,19; 30). Moreover, the analysis of the literature revealed a scarcity of longitudinal studies and limited geographic diversity among existing research, which poses a barrier to the generalization of findings (21–24).*

*In response to the questions raised in the introduction, this review confirms that divorce must be understood as a biopsychosocial event with multiple dimensions, whose implications go beyond the individual and affect family and community*

*structures. Looking ahead, it is recommended to encourage research that incorporates mixed methodologies, intercultural approaches, and interdisciplinary frameworks. Furthermore, it is proposed to advance toward the implementation of public policies that include post-divorce emotional support, the strengthening of support networks, and the promotion of therapeutic interventions aimed at comprehensive well-being.*

## Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

## Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

## Declaración sobre IA Generativa

Durante la redacción de este manuscrito, se utilizó inteligencia artificial de manera asistida para mejorar la claridad del lenguaje, la estructura editorial y la coherencia estilística. Todas las decisiones conceptuales, analíticas y de contenido fueron realizadas exclusivamente por los autores humanos. Cumple con las directrices de Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

## Declaración de contribuciones de autoridad

**MAGM:** Conceptualización, curación de datos, redacción del borrador original, análisis preliminar de fuentes bibliográficas.

**JSST:** Conceptualización, validación metodológica, análisis crítico de literatura, redacción – revisión y edición, supervisión general del manuscrito.

**FAAG:** Investigación documental, contextualización jurídica y sociocultural del fenómeno, redacción – borrador original.

**OADG:** Supervisión clínica, análisis de implicaciones médicas, validación de contenido, revisión final y edición.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Leopold T. Gender Differences in the Consequences of Divorce: A Study of Multiple Outcomes. *Demography*. 2018 Jun;55(3):769-797. doi: 10.1007/s13524-018-0667-6. PMID: 29654601; PMCID: PMC5992251.
2. Effects of Divorce: The Hidden Consequences on Men and Women, Stacy Rocheleau, Esq. Posted: 9 January, 2024. rightlawyers.
3. Bruce ML, Kim KM. Differences in the effects of divorce on major depression in men and women. *Am J Psychiatry*. 1992 Jul;149(7):914-7. doi: 10.1176/ajp.149.7.914. PMID: 1609871.
4. Spremo M. Children and Divorce. *Psychiatr Danub*. 2020 Oct;32(Suppl 3):353-359. PMID: 33030452.
5. Tullius JM, De Kroon MLA, Almansa J, Reijneveld SA. Adolescents' mental health problems increase after parental divorce, not before, and persist until adulthood: a longitudinal TRAILS study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Jun;31(6):969-978. doi: 10.1007/s00787-020-01715-0. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33566187; PMCID: PMC9209384.
6. Çaksen H. The effects of parental divorce on children. *Psichiatriki*. 2022 Mar 28;33(1):81-82. doi: 10.22365/jpsych.2021.040. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34860682.
7. Hetherington EM: Should we stay together for the sake of the children? In: Hetherington UEM (ed.) *Coping with divorce, single parenting and remarriage: A risk and resiliency perspective*. Mahwah, NJ: Erlbaum, 1999, 93-116.
8. Tullius JM, De Kroon MLA, Almansa J, Reijneveld SA. Adolescents' mental health problems increase after parental divorce, not before, and persist until adulthood: a longitudinal TRAILS study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2021, Epub ahead of print, doi: 10.1007/s00787-020-01715-0.
9. Amato PR. The consequences of divorce for adults and children. *J Marriage Fam*. 2000;62(4):1269–1287. doi: 10.1111/j.1741-3737.2000.01269.x.
10. Kim S, Sharp C, Carbone C. The protective role of attachment security for adolescent borderline personality disorder features via enhanced positive emotion regulation strategies. *Personal Disord Theory Res Treat*. 2014;5(2):125–36. <https://doi.org/10.1037/per0000038>.
11. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008 Sep;213(1-2):93-118. doi: 10.1007/s00429-008-0189-x. Epub 2008 Aug 13. PMID: 18704495; PMCID: PMC2522333.
12. Kerr, S., Penner, F., Ilagan, G. et al. Maternal interpersonal problems and attachment security in adolescent offspring. *border personal disord emot dysregul* 9, 18 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40479-022-00188-8>.
13. Eilert DW, Buchheim A. Attachment-Related Differences in Emotion Regulation in Adults: A Systematic Review on Attachment Representations. *Brain Sci*. 2023 May 31;13(6):884. doi: 10.3390/brainsci13060884. PMID: 37371364; PMCID: PMC10296607.
14. Borawski D., Wajs T., Sojka K., Misztal U. Interrelations between Attachment Styles, Emotional Contagion and Loneliness. *J. Fam. Issues*. 2021;42:2064–2082. doi: 10.1177/0192513X20966013.
15. Wen L, Yang K, Cao Y, Qu M, Xiu M. Parental marital status and anxiety symptoms in adolescents: the mediating effect of childhood maltreatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Dec 7. doi: 10.1007/s00406-023-01717-4. Epub ahead of print. PMID: 38060034.
16. Mihret AM, Heinrichs N. Intergenerational effects of child maltreatment on adolescents' anxiety and depression in Ethiopia: the important mediating and moderating roles of current psychological distress. *BMC Psychiatry*. 2024 Feb 15;24(1):126. doi: 10.1186/s12888-024-05586-6. PMID: 38360563; PMCID: PMC10870629.
17. Eymann A, Busaniche J, Llera J, De Cunto C, Wahren C. Impact of divorce on the quality of life in school-age children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009 Nov-Dec;85(6):547-52. English, Portuguese. doi: 10.2223/JPED.1958. PMID: 20016872.

18. Orgilés M, Samper MA. El impacto del divorcio en la calidad de vida de los niños de 8 a 12 años de edad en la provincia de Alicante [Impact of divorce on quality of life in children aged 8-12 years in the province of Alicante (Spain)]. *Gac Sanit*. 2011 Nov-Dec;25(6):490-4. Spanish. doi: 10.1016/j.gaceta.2011.05.013. Epub 2011 Aug 5. PMID: 21820765.
19. Theunissen MHC, Klein Velderman M, Cloostermans APG, Reijneveld SA. Emotional and behavioural problems in young children with divorced parents. *Eur J Public Health*. 2017 Oct 1;27(5):840-845. doi: 10.1093/eurpub/ckx056. PMID: 28957475.
20. Jia H, Lubetkin EI. Life expectancy and active life expectancy by marital status among older U.S. adults: Results from the U.S. Medicare Health Outcome Survey (HOS). *SSM Popul Health*. 2020 Aug 15;12:100642. doi: 10.1016/j.ssmph.2020.100642. PMID: 32875051; PMCID: PMC7452000.
21. Jia H, Lubetkin EI. Life expectancy and active life expectancy by disability status in older U.S. adults. *PLoS One*. 2020 Sep 25;15(9):e0238890. doi: 10.1371/journal.pone.0238890. PMID: 32976543; PMCID: PMC7518583.
22. Hendi AS. Proximate Sources of Change in Trajectories of First Marriage in the United States, 1960-2010. *Demography*. 2019 Jun;56(3):835-862. doi: 10.1007/s13524-019-00769-3. PMID: 30900150; PMCID: PMC6827978.
23. Kaplan RM, Kronick RG. Marital status and longevity in the United States population. *J Epidemiol Community Health*. 2006 Sep;60(9):760-5. doi: 10.1136/jech.2005.037606. PMID: 16905719; PMCID: PMC2566023.
24. Manzoli L, Villari P, Pirone G, Boccia A. Marital status and mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2007 Jan;64(1):77-94. doi: 10.1016/j.socscimed.2006.08.031. Epub 2006 Sep 29. PMID: 17011690.
25. Wong CW, Kwok CS, Narain A, Gulati M, Mihailidou AS, Wu P, Alasnag M, Myint PK, Mamas MA. Marital status and risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018 Dec;104(23):1937-1948. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313005. Epub 2018 Jun 19. Erratum in: *Heart*. 2019 Jul;105(14):e5. PMID: 29921571.
26. Raparelli V, Proietti M, Basili S. Explanatory power of gender relations in cardiovascular outcomes: the missing piece of the puzzle. *Heart*. 2018 Dec;104(23):1900-1901. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313469. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29915144.
27. Hui Liu, Zhenmei Zhang, Seung-won Choi, Kenneth M Langa, Marital Status and Dementia: Evidence from the Health and Retirement Study, *The Journals of Gerontology: Series B*, Volume 75, Issue 8, October 2020, Pages 1783–1795, <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz087>
28. Matthews KA, Gump BB. Chronic work stress and marital dissolution increase risk of posttrial mortality in men from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med [Internet]*. 2002 Feb 11 [cited 2023 Nov 27];162(3):309–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11822923/>
29. Krietsch KN, Mason AE, Sbarra DA. Sleep complaints predict increases in resting blood pressure following marital separation. *Health Psychol [Internet]*. 2014 [cited 2023 Nov 25];33(10):1204–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25020156/>
30. Shor E, Roelfs DJ, Bugyi P, Schwartz JE. Meta-analysis of marital dissolution and mortality: Reevaluating the intersection of gender and age [Internet]. Vol. 75, *Social Science and Medicine*. NIH Public Access; 2012 [cited 2023 Nov 27]. p. 46–59. Available from: </pmc/articles/PMC3881174/>
31. Dupre ME, George LK, Liu G, Peterson ED. The cumulative effect of unemployment on risks for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med [Internet]*. 2012 Dec 10 [cited 2023 Nov 25];172(22):1731–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23401888/>
32. Dupre ME, George LK, Liu G, Peterson ED. The Association Between Divorce and Risks for Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes [Internet]*. 2015 May 26 [cited 2023 Nov 25];8(3):244. Available from: </pmc/articles/PMC4439317/>

33. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009 Oct 26 [cited 2023 Nov 25];169(19):1762–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858433/>
34. Kiecolt-Glaser JK. Marriage, Divorce, and the Immune System. *Am Psychol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Nov 25];73(9):1098. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316293993/>
35. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2023 Nov 25];123(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160056/>
36. Senturk B, Kaya H, Celik A, Bekar L, Gungor H, Zoghi M, et al. Marital status and outcomes in chronic heart failure: Does it make a difference of being married, widow or widower? *North Clin Istanbul* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 25];8(1):63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37881434/>
37. Hughes ME, Waite LJ. Marital biography and health at mid-life. *J Health Soc Behav* [Internet]. 2009 [cited 2023 Nov 25];50(3):344–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3148098/>
38. Nielsen NM, Davidsen RB, Hviid A, Wohlfahrt J. Divorce and risk of hospital-diagnosed infectious diseases. *Scand J Public Health* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 25];42(7):705–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25114067/>
39. Kiecolt-Glaser JK. Marriage, divorce, and the immune system. *Am Psychol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Nov 25];73(9):1098–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316293993/>
40. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* [Internet]. 2010 Jul [cited 2023 Nov 25];7(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20668659/>
41. Karraker A, Latham K. In Sickness and in Health? Physical Illness as a Risk Factor for Marital Dissolution in Later Life. *J Health Soc Behav*. 2015 Sep;56(3):420-35. doi: 10.1177/0022146515596354. PMID: 26315504; PMCID: PMC4857885.
42. Wolff JL, Kasper JD. Caregivers of frail elders: updating a national profile. *Gerontologist*. 2006 Jun;46(3):344-56. doi: 10.1093/geront/46.3.344. PMID: 16731873.
43. Daniel K, Wolfe CD, Busch MA, McKeivitt C. What are the social consequences of stroke for working-aged adults? A systematic review. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):e431-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.534487. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19390074.
44. Wilson Sven E, Waddoups Shawn L. Good Marriages Gone Bad: Health Mismatches as a Cause of Later-Life Marital Dissolution. *Population Research and Policy Review*. 2002;21(6):505–533.
45. Glantz MJ, Chamberlain MC, Liu Q, Hsieh CC, Edwards KR, Van Horn A, Recht L. Gender disparity in the rate of partner abandonment in patients with serious medical illness. *Cancer*. 2009 Nov 15;115(22):5237-42. doi: 10.1002/cncr.24577. PMID: 19645027.
46. Pouradeli, S., Ahmadiania, H. & Rezaeian, M. Impact of COVID-19 pandemic on marriage, divorce, birth, and death in Kerman province, the ninth most populous province of Iran. *Sci Rep* 14, 3980 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54679-5>
47. Modig K, Ahlbom A, Ebeling M. Excess mortality from COVID-19: weekly excess death rates by age and sex for Sweden and its most affected region. *Eur J Public Health*. 2021 Feb 1;31(1):17-22. doi: 10.1093/eurpub/ckaa218. PMID: 33169145; PMCID: PMC7717265.
48. Shita, N.G., Zeleke, L.B. Predictors of divorce and duration of marriage among first marriage women in Deje administrative town. *Sci Rep* 14, 8728 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59360-5>
49. Vaya, H. Violencia doméstica y divorcio, al estilo de las termitas. *Naturaleza* (1999). <https://doi.org/10.1038/news990128-8>
50. Diamond, J. A darwinian theory of divorce. *Nature* 329, 765–766 (1987). <https://doi.org/10.1038/329765a0>

# SANUM

---

Revista Científico-Sanitaria

## **NORMAS GENERALES PARA LA PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS**

**SANUM** es una revista digital científica de publicación trimestral, con artículos científicos de interés para el desarrollo de las diferentes áreas sanitarias profesionales. La revista contiene artículos originales, inéditos; los cuales serán revisados por la Secretaría del consejo de redacción y un comité editorial y científico. Así, los trabajos deberán cumplir las normas de calidad, validez y rigor científico para promover la difusión del conocimiento científico.

**Se certificarán los artículos publicados en la revista con su correspondiente número de ISSN**

**LA REVISIÓN Y PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS ES TOTALMENTE GRATUITA**

**Para más información, consulta nuestra web:**

<http://www.revistacientificasanum.com/new/>

## GENERALIDADES

1. Los trabajos que se presentan para ser publicados en la revista SANUM deben ser **originales, inéditos, no aceptados ni enviados** simultáneamente para su consideración en otras revistas. En el caso de que el trabajo se haya presentado en alguna Jornada, Congreso o evento similar se deberá indicar el nombre completo del congreso, fechas y lugar de celebración, así como su forma de presentación (póster, comunicación oral o ponencia). Así como si se ha publicado en el resumen del libro oficial del congreso, estimando que en el caso que fuera el texto completo, no se consideran inéditos.
2. Los autores de los trabajos deben ser profesionales sanitarios u otros profesionales no sanitarios o relacionados con el ámbito sanitario. El número máximo de autores aceptados en los trabajos no superará en ningún caso los **cinco autores**.
3. Los autores deben tener **autorización** previa para presentar datos o figuras íntegras o modificadas que ya hayan sido publicadas. Publicar fotografías que permitan la identificación de personas. Mencionar a las personas o entidades que figuren en los agradecimientos.
4. Los autores **renuncian implícitamente a los derechos de publicación**, de manera que los trabajos aceptados pasan a ser propiedad de la revista SANUM. Para la reproducción total o parcial del texto, tablas o figuras, es imprescindible solicitar autorización del Consejo de Redacción y obligatorio citar su procedencia.
5. La Secretaría del Consejo de Redacción puede plantear a los autores las modificaciones que considere necesarias para la publicación del trabajo. En estos casos, los autores deberán enviar el original con las modificaciones propuestas en un **plazo no superior a 15 días**; en caso de no cumplirse ese plazo, el trabajo quedará rechazado.
6. El envío del trabajo a esta revista supone la **ACEPTACIÓN ÍNTEGRA** de todos los criterios dictados en las normas de presentación de artículos propuestos por la Secretaría del consejo de redacción y comité editorial científico de la revista SANUM.
7. Una vez aceptado el trabajo, el autor principal de correspondencia recibirá un correo-e de aviso de aceptación del original. Igualmente se enviará nuevo correo-e cuando el artículo vaya a ser publicado, indicándose fecha y número de la publicación del trabajo.
8. Todos los autores del trabajo **deberán firmar y enviar por correo postal** el modelo de **declaración de autoría y cesión de los derechos de autor** en documento **original** como último requisito previo e inexcusable a la publicación del artículo.

---

**LA REVISIÓN Y PUBLICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS EN LA REVISTA CIENTÍFICA SANUM ES TOTALMENTE GRATUITA**

---

SANUM publica trabajos originales, artículos de revisión, editoriales, casos clínicos o estudio de casos, protocolos y otros artículos concretos relacionados con cualquier área sanitaria profesional de las ciencias de la salud y que favorezcan el desarrollo y difusión de la investigación, conocimientos y las competencias de las mismas. Todos los trabajos recibidos se someten a evaluación por el comité editorial y, si procede, por revisores/as externos/as. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión y ajustarse a las normas de publicación aquí expuestas. La falta de consideración de estas recomendaciones e instrucciones ocasionará irremediablemente un retraso en el proceso editorial y en la posible publicación del manuscrito, y también puede ser causa de rechazo del trabajo.

**Los artículos deben cumplir las siguientes normas de publicación:**

## FORMA DE ENVÍO DE ORIGINALES: EMAIL

La **única forma de envío de los trabajos** será a través del siguiente correo-e: **consejoderedaccion\_revistasanum@yahoo.es** y siguiendo las reglas y recomendaciones de presentación de los trabajos.

- Deberá ser enviado por el autor principal: **AUTOR DE CORRESPONDENCIA**.
- En el **ASUNTO** del mensaje deberá escribirse el título del trabajo en mayúsculas.
- En la **CABECERA** del mensaje deberá indicarse el título de cada uno de los archivos adjuntos enviados con el mensaje. Además deberá indicarse el nombre y apellidos de los autores, categoría profesional y actividad laboral actual.

Una vez recibido el trabajo por esta vía y según estas recomendaciones, se enviara una respuesta tras su revisión por parte de la Secretaría Técnica del consejo de redacción. En caso de recibir algún trabajo enviado sin estas recomendaciones, no se atenderá ni será revisado por el consejo de redacción, considerándose como **trabajo no aceptado**.

Una vez comprobado que el artículo reúne las características de estructura aceptadas por esta revista, la Secretaria del consejo de redacción enviará al comité editorial y científico el manuscrito para una **revisión documental, ética y de rigor científico, condiciones necesarias para que el artículo sea aceptado y publicado en esta revista**.

Una vez sea admitido el artículo por el comité editorial, se procederá al aviso a los autores para su próxima publicación, que dependerá de la cola de artículos existentes en ese momento y que estén pendientes de publicar en la revista con la decisión de orden de publicación que dicta el comité editorial y científico.

## ASPECTOS FORMALES DE LOS ORIGINALES

- Formato del documento: A4.
- Nº mínimo de páginas completas sin imágenes: 10 páginas
- Nº máximo de páginas completas sin imágenes: 20 páginas.
- Todas las páginas deben estar numeradas en la parte inferior derecha.
- Fuente: Times New Roman. Tamaño de letra de 12 puntos, a doble espacio.
- Textos sin viñetas.
- Archivos en formato Word. Guardar archivos con extensión .doc, .docx o .rtf
- Imágenes a color 72 pp.
- Los cuadros, mapas y gráficas podrán presentarse en **formato Excel** con claridad y precisión; invariablemente deberán incluir la fuente o el origen de procedencia, y en el texto del trabajo deberá indicarse su colocación exacta. El número máximo de estos elementos no deberá superar los seis elementos en total, entre imágenes, tablas o gráficos.
- Las llamadas deberán ser numéricas.
- Las citas deberán insertarse en el texto abriendo un paréntesis con el apellido del autor, el año de la publicación y la página.
- Para siglas, acrónimos o abreviaturas, la primera vez que se usen deberá escribirse el nombre completo o desatado; luego, entre paréntesis, la forma que se utilizará con posterioridad. Ejemplos: Banco Mundial (BM), Organización de las Naciones Unidas (ONU), producto interno bruto (PIB).
- Los artículos se recibirán con la correspondiente corrección ortográfica y de estilo.
- La publicación de los artículos estarán sujetas a la disponibilidad de espacio en cada número.
- Los apartados siguientes deberán presentarse en **español e inglés:**  
**TÍTULO, RESUMEN, PALABRAS CLAVE, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.**

## POLÍTICAS DE SECCIÓN

Las secciones que son admitidas siguiendo la política editorial de la revista son las siguientes:

- **Editorial:**  
Esta sección contemplará comentarios y reflexiones sobre algún tema novedoso de actualidad sanitaria o de relevancia científica, relacionado las Ciencias

de la Salud, Ciencias Médicas, Enfermería u otra disciplina sanitaria o clínica, que tenga interés para las profesionales sanitarios o no sanitarios.

Esta sección se elaborará por habitualmente por encargo de la dirección o equipo editorial de la revista, aunque la revista está abierta a propuestas sobre temas y autores que puedan desarrollarlos como expertos en la materia a presentar. La editorial no expresa la postura oficial del comité editorial de SANUM, a no ser que así se indique expresamente en el propio editorial.

Todos los editoriales deberán tratar de ser imparciales y versar sobre temas novedosos, polémicos o de los que haya muy poca literatura, y deberán reflejar las diferentes posturas existentes. Los editoriales tendrán una extensión máxima de 500 palabras, hasta 10 referencias bibliográficas, y sin ningún elemento gráfico. No se debe incluir resumen.

Esta sección se publica como artículo de cabecera de la revista.

- **Cartas al editor:**

En esta sección se publicarán observaciones científicas y formalmente aceptables sobre los artículos publicados en la revista SANUM, de los dos números previos publicados. También es un espacio para los lectores envíen sus comentarios sobre los temas de actualidad, en cualquier aspecto relacionado con las ciencias de la salud que pueda ser de interés para los profesionales sanitarios y no sanitarios. Es la sección ideal para el intercambio de ideas y opiniones entre los lectores, autores y equipo editorial de la revista, en la cual os invitamos a participar. La extensión máxima será de 500 palabras. Se admitirá una tabla o figura (consultar normas de publicación de tablas y figuras) y hasta 6 referencias bibliográficas.

- **Artículos Originales:**

Descripción íntegra de un trabajo de investigación esencial o práctica clínica que aporte información suficiente para permitir una valoración crítica. Estos trabajos tendrán una metodología cuantitativa o cualitativa relacionados con cualquier aspecto de la investigación en el ámbito sanitario o sociosanitario de las diferentes disciplinas de las Ciencias de la Salud. El manuscrito no superará las 3.000 palabras (excluidos el resumen, los agradecimientos, la bibliografía y las figuras y/o tablas). El número máximo de referencias bibliográficas será de 35, y el número de tablas o figuras no superará las 6.

En la estructura del documento deben constar de manera ordenada los siguientes apartados: Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Conclusiones. Las unidades de medida en cualquier sección se expresarán en sistema convencional o bien en el sistema internacional (SI).

Además de la estructura anterior, este manuscrito debe incluir un RESUMEN, que puede ser estructurado o no estructurado y al menos 3 PALABRAS CLAVES, ambos apartados en español e inglés.

- **Originales breves:**

Trabajos con las mismas características descritas en los originales, pero que se publican de manera más abreviada con objetivos y resultados más concretos. La extensión máxima del texto será de 1.500 palabras admitiéndose hasta un máximo de 3 tablas o figuras. La estructura de estos manuscritos será la misma que la de los originales (Introducción, Metodología, Resultados y Discusión) con 15 referencias bibliográficas como máximo. El resumen debe ser estructurado y el resto de la estructura debe ser la misma que la de los originales.

- **Revisiones:**

Estudios bibliométricos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y metasíntesis sobre temas relevantes y de actualidad en Ciencias de la Salud, que debe incluir: Introducción, Metodología, Resultados, y Discusión y Conclusiones. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras, y se admitirán hasta un máximo de 6 tablas o figuras (ver normas de las normas de tablas y figuras). Los trabajos de revisión incluirán un resumen estructurado de 250 palabras y un máximo de 50 referencias bibliográficas. Puede incluir palabras clave.

Para la elaboración de las revisiones sistemáticas o metaanálisis será recomendable seguir las indicaciones publicadas en la declaración PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>).

- **Protocolos o procedimientos. Notas de campo.**

En esta sección se publicarán manuscritos sobre el estado actual del conocimiento en aspectos concretos, experiencias de la práctica profesional que sean de gran interés, novedosos y relevantes sobre la base de la experiencia profesional del autor o autores.

Su temática podrá incluir no sólo problemas del ámbito asistencial, sino también cuestiones de contenido docente, de investigación o de gestión. La estructura incluirá: Introducción, Desarrollo, Conclusiones y Bibliografía. La extensión máxima será de 2000 palabras y un resumen de no más de 500 palabras, en castellano e inglés. Se admitirán hasta un máximo de 3 tablas y/o figuras, y 20 referencias bibliográficas.

- **Casos clínicos:**

En esta sección se publicarán manuscritos que deben ser trabajos esencialmente descriptivos de uno o varios casos clínicos, de excepcional interés, bien por su escasa frecuencia, bien por su evolución no habitual o por su aportación al conocimiento de la práctica clínica en cualquiera de las disciplinas de las ciencias de la Salud. Los profesionales deben exponer los aspectos nuevos o ilustrativos de cualquier área de conocimiento sanitario de la práctica clínica y expresarlos de manera estándar y que sea comprensible para el

resto de los profesionales. Deben estar adecuadamente argumentados y explicados. Su extensión máxima debe ser de 1000 palabras y seguir una estructura concreta y adecuada a su descripción. Podrás incluir hasta 3 tablas y/o figuras y hasta 10 referencias bibliográficas.

- **Artículos especiales:**

Se publicarán manuscritos referidos a otros trabajos que no se ajusten a los anteriores tipos de trabajos y que pueda ser de interés científico de cualquier área sanitaria. Este tipo de manuscritos tendrán una extensión máxima de 1500 palabras y 2 tablas o figuras. Incluirán un resumen de 250 palabras. No será necesario estructurar dicho resumen ni el texto principal en introducción, métodos, resultados y discusión. Se recomienda un máximo de 15 referencias bibliográficas.

- **Imágenes clínicas:**

Las imágenes clínicas deben cumplir rigurosamente los términos internacionales de la ética y respetando la integridad de los pacientes y cumpliendo con lo que es el consentimiento informado.

Imágenes de cualquier tipo (ectoscópica, endoscópica, radiológica, microbiológica, anatomopatológica, etc) que sean demostrativas y que contengan por sí mismas un mensaje relevante de rigor científico y actual. Su estructura deberá contener título en español e inglés, presentación del caso, diagnóstico, evolución y breve comentario a modo de discusión de los hallazgos observados. No debe superar las 500 palabras y no más de 10 citas bibliográficas y 3 autores como máximo. Se recomienda incluir recursos gráficos explicativos (flechas, asteriscos) en la imagen. La calidad de la misma deberá tener al menos 300ppp y con un tamaño no superior a media página del manuscrito presentado. Será sometida a revisión por pares.

- **Guías de práctica clínica.**

Son manuscritos donde se plantean preguntas o problema de salud/clínico y se organizan las mejores evidencias científicas disponibles para que, en forma de recomendaciones, sean utilizadas en la toma de decisiones clínicas. Se definen como "el conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática, para ayudar a los clínicos y a los pacientes en el proceso de la toma de decisiones, sobre cuáles son las intervenciones más adecuadas para resolver un problema clínico en unas circunstancias sanitarias específicas" (Field MJ, 1990).

La estructura que debe seguir es: Título- Etapas en el desarrollo de la guía- Elección de la condición clínica/problema de salud-Especificación de las tareas-plan de trabajo-Revisión sistemática de la literatura y elaboración de las recomendaciones-Bibliografía revisada y actualizada-Autores de la guía.

La Guía se revisará y una vez aceptada, se propondrá la publicación de la misma de manera abreviada como artículo especial y la publicación de la guía completa o extendida como monografía en la sección de suplementos.

## ESTRUCTURA FORMAL QUE DEBEN PRESENTAR LOS MANUSCRITOS

Se debe seguir una estructura estándar propuesta por El International Committee of Medical Journal Editors, (Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas), que reconoce una estructura genérica del Manuscrito Científico. Por tanto, el artículo científico se somete a esta estructura internacionalmente aceptada, en la que cada apartado tiene una finalidad y una intención. Esta estructura puede variar según qué tipo de artículo de los anteriormente indicados se presente.

Por tanto, debe seguirse la siguiente **ESTRUCTURA DE LOS MANUSCRITOS** que se reciben en la Secretaría Técnica:

### PRIMERA PÁGINA:

- Título del artículo tanto en castellano como en inglés.
- Nombre completo y apellidos de cada uno de los autores, profesión y centro de trabajo en su caso, sin abreviaturas (M<sup>a</sup>...)
- Centro/s donde se ha realizado el trabajo.
- Nombre, dirección de correo electrónico, y teléfono del autor responsable para la comunicación de avisos. Es el autor-a de correspondencia.
- Financiación del artículo: deben indicarse las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación». Se requiere esta información en todos los tipos de artículos anteriormente descritos.
- Conflicto de intereses: Los/las autores/as, al enviar el manuscrito, deben indicar si existe algún conflictos de intereses (moral, económico, laboral, investigación, etc.). el consejo editorial podrá requerir a los/las autores/as que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo consideren oportuno. Del mismo modo, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente.
- Si se ha presentado como ponencia, comunicación oral, póster, etc. en algún congreso o jornada, indicando fechas de celebración, lugar de celebración.

## Recomendaciones a tener en cuenta con el título del artículo

Se considera la 'tarjeta de presentación del artículo' frente al lector investigador o miembro de la comunidad científica. Ha de ser atractivo para captar la atención del lector y ha de identificar con precisión el tema principal del escrito, ha de ser descriptivo.

Si el estudio se centra en un grupo de población específico (sólo mujeres o sólo hombres, personas mayores, población inmigrante...), en el título, se debe mencionar dicho grupo de población.

## Resumen y palabras clave

En segunda página, deberán incluirse el resumen y las palabras clave en castellano e inglés, y en ese orden.

### RESUMEN

Representa una síntesis del contenido esencial del trabajo, una representación abreviada y precisa del contenido del documento, sin interpretación ni crítica, que ayuda al lector a decidir la lectura o no del texto completo.

El resumen puede ser estructurado o no estructurado. El resumen estructurado debe incluir una concreción de los principales apartados del trabajo: introducción, método, discusión, conclusión principal. El resumen no estructurado es menos recomendable y debe contener una clara síntesis de los rasgos destacados del manuscrito.

La extensión aproximada del resumen será de 250 palabras, no llegando a superar el máximo de 350 palabras, puede variar según tipo de trabajo (leer políticas de sección)

### PALABRAS CLAVE

A continuación del resumen se expondrán no más de 5 palabras clave, sin explicar su significado. Estas palabras claves deben expresar términos significativos del trabajo presentado y describen el contenido principal del artículo. No se admitirán como palabras clave las siglas o abreviaturas.

Sirven para su inclusión en los índices o las bases de datos, permitiendo su selección cuando se realiza una búsqueda bibliográfica. Para ordenar una futura búsqueda bibliográfica por parte de otros autores y profesionales deben ponerse en el orden de aparición en el artículo.

En las ciencias médicas deben extraerse del Medical Subject Heading (MeSH) cuya traducción en español es "Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS)". Por ello, es necesario su comprobación en estos

descriptores para usarse en el artículo. El enlace de acceso: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

## Abstract and Keywords

Los dos apartados anteriores deben escribirse en inglés, figurando la traducción completa y exacta al inglés del resumen (Abstract) y de las palabras clave (Key Words) además del título del artículo. Hay que tener en cuenta que esta información en inglés aparecerá en las principales bases de datos bibliográficas, y es responsabilidad de los/las autores/as su corrección ortográfica y gramatical.

### ESTRUCTURA ESTANDAR IMRAD

Los siguientes apartados del manuscrito deben seguir la estructura propuesta por El *International Committee of Medical Journal Editors*, que reconoce una estructura genérica del Manuscrito Científico que recoge los siguientes apartados: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones 'IMRAD'. Por tanto, el artículo científico se somete a esta estructura internacionalmente aceptada, en la que cada apartado tiene una finalidad y una intención. Esta estructura general puede cambiar según el tipo de artículo propuesto

### INTRODUCCIÓN

La introducción tiene que exponer "porqué se ha hecho este trabajo", y una idea resumida del trabajo realizado. Esbozará el momento de la situación, debe describir el problema de estudio y sus antecedentes, y argumentarse con referencias bibliográficas actualizadas. Y se establecerá claramente los objetivos del trabajo.

Las citas bibliográficas deben ser las necesarias y deben ser actuales (entre 6 y 10 años dependiendo del tema, considerándose lo ideal por debajo de los 6 años), salvo publicaciones que constituyan "hitos", en la evolución del conocimiento del tema investigado.

No debe ser excesivamente larga que puedan aburrir y acaparar demasiada atención al lector respecto a otros apartados de más peso (unas 300 palabras) y de la estructura central del artículo.

### HIPOTESIS Y/U OBJETIVOS DEL TRABAJO:

Estos dos apartados pueden desarrollarse en un apartado propio, como ocurre en los proyectos de investigación o añadirlo dentro de la redacción del artículo como párrafos finales de la Introducción.

**Hipotesis:** En relación a la/s hipótesis deben considerarse los siguientes aspectos:

- La hipótesis representa la teoría del investigador en relación al tema de investigación (no es una pregunta de investigación).

- La hipótesis debe formularse de forma directa y sencilla en un texto breve (no se pueden formular varias hipótesis en un mismo párrafo).
- Las hipótesis se contrastan, por lo que condicionan el diseño, metodología y análisis (lo que no es contrastable no es una hipótesis).

**Objetivos:** hacen referencia a lo que se pretende conseguir con el trabajo. Es recomendable presentar un objetivo principal y no más de 2-3 objetivos secundarios, teniendo en cuenta que estos deberán ser justificados durante el desarrollo del trabajo, aun no habiendo sido conseguidos.

### MATERIAL Y METODOS (METODOLOGIA)

Este apartado sección explica cómo se hizo la investigación, hay que dar toda clase de detalles. La mayor parte de esta sección debe escribirse en pasado. El trabajo ha de poder ser validado y repetido por otros investigadores, por lo tanto habrá que ofrecer información precisa para que otros compañeros puedan repetir el experimento, esto implica describir minuciosamente y defender el diseño. El método científico exige que los resultados obtenidos, sean reproducibles.

### RESULTADOS.

Este apartado es el núcleo de la comunicación, donde se muestran los DATOS obtenidos. Aquí se comunica los resultados de la investigación. Pueden ofrecerse los datos mediante texto, tablas y figuras. El texto es la forma más rápida y eficiente de presentar pocos datos, las tablas son excelentes para presentar datos precisos y repetitivos y las figuras son la mejor opción para presentar datos que muestran tendencias o patrones importantes. La figura comprende cualquier material de ilustración posible: gráficas, diagramas y fotografías.

### DISCUSIÓN.

Se expondrá porque se ha hecho este estudio y a qué resultados o consecuencias se ha llegado, pudiéndose incluir los efectos conseguidos si se trata de un trabajo significativo o de investigación. Es la INTERPRETACIÓN de los resultados obtenidos, por tanto el autor no debe expresar como conclusiones aquellas que no se deriven directamente de los resultados. Explica el significado de los datos experimentales y los compara con resultados obtenidos por otros trabajos similares anteriores.

Hacen referencia a argumentos y afirmaciones relativas a datos de mediciones experimentales y de la lógica: ciencia referente a reglas y procedimientos para discernir si un razonamiento (raciocinio) es correcto (válido) o incorrecto (inválido).

Con las conclusiones, constituye la parte final y propia del trabajo desarrollado y expuesto.

## CONCLUSIONES.

A partir de esta discusión sacaremos nuestras conclusiones, que han de ser interpretativas, no descriptivas, por lo tanto no pueden reproducir datos cuantitativos y es importante que realicemos un esfuerzo por resumir las principales aplicaciones o beneficios en términos de salud que nuestro trabajo pueda reportar.

Ambos apartados anteriores (DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES), deben exponerse en castellano e inglés, en este orden.

## Referencias bibliográficas/bibliografía

Las referencias bibliográficas deberán necesariamente numerarse consecutivamente mediante llamada por superíndice y números arábigos en el orden de aparición por primera vez en el texto, tablas y figuras. Este apartado refleja la base documental en la que se ha asentado la investigación y apoya principalmente los apartados de introducción, metodología y discusión.

Para referenciar correctamente cada uno de los trabajos debemos utilizar los Requisitos de Uniformidad para Manuscritos, lo que conocemos como NORMAS DE VANCOUVER, que está disponible en las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas.

Las NORMAS DE VANCOUVER, puede consultarse en: <https://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/>

## Elementos gráficos: imágenes, tablas y figuras

### Imágenes:

Pueden incluirse imágenes en un número máximo de 3, que deben seguir las normas éticas y permisos de publicación correspondientes, incluyendo las fuentes de procedencia y autorizaciones correspondientes. La fuente de procedencia puede referirse en la bibliografía..

Den estar relacionadas con la temática del trabajo y pueden estar referidas a alguien aparte del texto, en cuyo caso debe indicarse en el mismo, por ejemplo: (imagen 1).

Deben tener suficiente calidad y con título en su pie de imagen y enviarse en formato de imagen (jpg, tif,...) y en ARCHIVO ADJUNTO aparte del manuscrito. Pueden aparecer igualmente en el manuscrito o indicarse el lugar donde se desea colocar, indicándolo en rojo y cuál es el orden de aparición.

### Tablas y figura:

Estos elementos gráficos representan una herramienta muy útil y generalmente trascendente para la presentación de los datos obtenidos en el estudio. Cada elemento debe contener un título y estar numerada por el orden de aparición en el texto. Puede incluirse una breve explicación del elemento gráfico que no supere una línea de texto según las dimensiones del elemento..

En caso de contener abreviaturas o siglas, debe aparecer su significado en el pie del elemento gráfico y en el encabezado debe ubicarse su numeración y título..

## Otros apartados a incluir al final del manuscrito

(se sitúan tras las conclusiones y antes de la bibliografía):

### Declaración de transparencia

Es necesario redactar este apartado en todos los casos. Esta declaración es redactada por el autor/a principal del estudio en el que debe asegurar la calidad, rigor y transparencia del estudio, con sus resultados y limitaciones; además de expresar la participación de los autores firmantes del manuscrito con su total aprobación del mismo. Un ejemplo de este apartado (redacción recomendada):

"La autora principal (defensora del manuscrito) asegura que el manuscrito es un artículo honesto, adecuado y transparente; que ha sido enviado a la revista científica SANUM, que no ha excluido aspectos importantes del estudio y que las discrepancias del análisis se han argumentado, siendo registradas cuando éstas han sido relevantes. Todos los autores han contribuido sustancialmente en el diseño, análisis, interpretación, revisión crítica del contenido y aprobación definitiva del presente artículo"..

(Se recomienda lectura del apartado "DECLARACIÓN ÉTICA DE LA PUBLICACIÓN").

### Fuentes de financiación

Es necesario redactar este apartado en todos los casos e indicar la fuente de procedencia si hubiera o en caso de no haber ninguna fuente de financiación, indicar: "sin fuentes de financiación".

(Se recomienda lectura del apartado "DECLARACIÓN ÉTICA DE LA PUBLICACIÓN").

### Conflicto de intereses

Es necesario redactar este apartado en todos los casos. En caso de no existir ningún tipo de conflicto de intereses, deberá quedar expresado en la

página de datos de los autores: "sin conflicto de intereses"; o expresar los conflictos surgidos durante el desarrollo del estudio..

(Se recomienda lectura del apartado "DECLARACIÓN ÉTICA DE LA PUBLICACIÓN").

### Publicación

Es necesario redactar este apartado en todos los casos. Debe indicarse si el estudio ha sido presentado en algún evento científico (jornada, simposio o congreso) y en el formato presentado (comunicación oral, poster, ponencia...) En ese caso exponer el título, fechas de celebración y localidad del mismo.

En caso de no haber sido presentado previamente en ningún evento debe indicarse: "este estudio (trabajo) no ha sido presentado en ningún evento científico (congreso o jornada)".

(Se recomienda lectura del apartado "DECLARACIÓN ÉTICA DE LA PUBLICACIÓN")

### Agradecimientos

Deberán dirigirse a las instituciones, organizaciones y/o personas que han colaborado de forma significativa en la realización del estudio sin la consideración de ser autor/a. Los autores tienen la responsabilidad de obtener los correspondientes permisos en su caso. Así, todas las personas mencionadas específicamente en este apartado de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

## ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La revista SANUM, así como FeSP-UGT/Andalucía **quedan exentos de responsabilidad** de las opiniones, imágenes, textos y originales de los autores o lectores que serán los responsables legales de su contenido. Así mismo, los autores han dado su **consentimiento** previo para aparecer en el original, siendo responsable de ello el autor remitente del trabajo.

En el caso de comprobar que el trabajo ha sido parcial o íntegramente copiado o plagiado de otro trabajo o publicación de otra revista o libro, será inmediatamente **rechazado** por el consejo de redacción de la revista.

Tanto las imágenes, personas, organismos o datos del original guardarán el anonimato salvo permiso expreso de ser nombrados por los mismos. En todo momento, se procederá según las normas legales de protección de datos.

Una vez aceptado el trabajo para su publicación, los autores (todos) deben enviar la **DECLARACIÓN DE AUTORIA Y CESIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR**, rellenando íntegramente todos sus apartados tras la lectura del documento y firmado. Este documento deberá ser enviado original a la siguiente dirección postal:

**Secretaría de Salud, sociosanitaria y dependencia FeSP-UGT/Andalucía (revista científica SANUM)**  
**Avda. Blas Infante nº 4, 5ª entreplanta**  
**41011-Sevilla**

## Comunicación con los autores

El consejo editorial de la revista informará convenientemente al autor de correspondencia **tras la 1ª revisión que realiza la secretaria técnica** de la revista, indicando todas aquellas modificaciones estructurales necesarias de realizar o si el manuscrito está correcto estructuralmente se avisará de su envío a la **2ª revisión por parte del comité editorial y científico** de la revista; a través del correo-e del autor de correspondencia.

*En el caso de que el comité editorial y científico solicite modificaciones de cualquier índole al manuscrito, se indicaran tales cambios a realizar a través de email al autor de correspondencia.*

**En caso de ser aceptado el artículo**, entrara en el orden de "cola" según el orden de valoración realizada por el comité editorial y científico, temática y que sea acordado por el consejo de redacción de la revista, siendo avisado al autor de correspondencia, indicando fecha y número de la publicación del trabajo. **En ese momento se solicitará al autor que envíe la cesión de derechos, que es imprescindible como último paso previo a la publicación del artículo.**

El primer mensaje de la secretaria técnica será considerado como resguardo o "RECIBÍ" y no se emitirán ningún tipo de certificado que acredite que se publicará el trabajo o que se ha entregado. **Una vez se haya publicado el artículo en la revista, se emitirá certificación con número de ISSN, constandingo el título del artículo y el nombre completo de los autores del mismo, siendo enviado al primer autor del artículo.**

El consejo de redacción de la revista no mantendrá otro tipo de comunicación con los autores de los trabajos salvo la expresada anteriormente: **revisión de la secretaria técnica, comunicación sobre aspectos a modificar y aceptación del trabajo para su publicación.**

## Contacto

**Email:** [consejoderedaccion\\_revistasanum@yahoo.es](mailto:consejoderedaccion_revistasanum@yahoo.es)

**Teléfono:** 637 503 298 en horario de 9:00 a 14:00 horas (sólo lunes, martes y jueves).

**Síguenos en:**

<http://www.revistacientificasanum.com/>

facebook: @revistasanum

twitter: @SANUMcientifica

instagram: <https://www.instagram.com/revistacientificasanum/?hl=es>

¿Quieres **TRABAJAR**  
en la **ADMINISTRACIÓN PÚBLICA**  
...o te conformas solo con opositar?

**RODIO**  
ediciones

¡¡Ponte en contacto con nosotros!!



955 28 74 84



info@edicionesrodio.com

**www.edicionesrodio.com**



*¡Trabajar en la Administración pública es ahora más fácil!*

