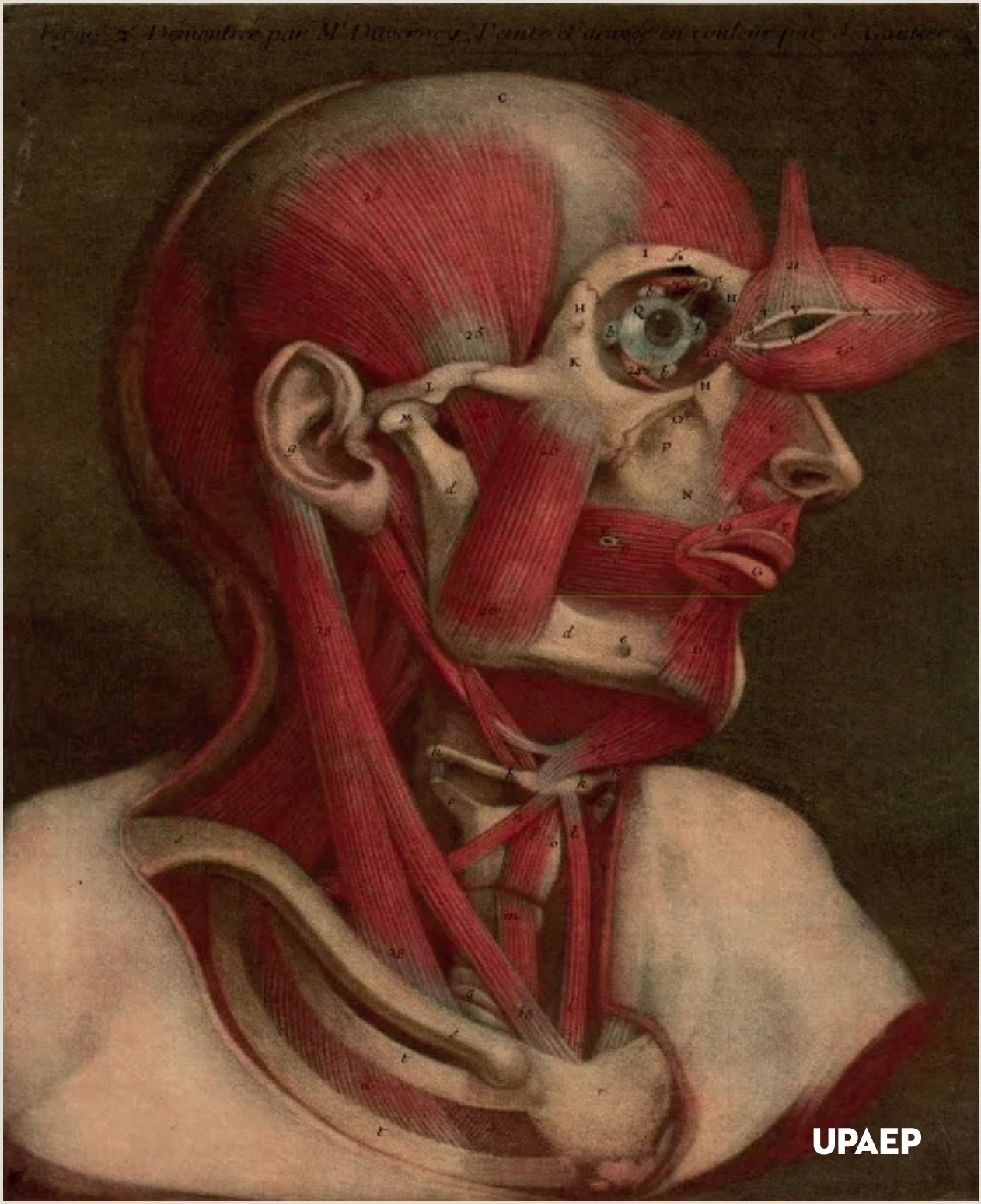
Revista Mexicana de Investigación Médica

Número 5 Mayo-Octubre 2026 ISSN: 3061-7650



MAYO – OCTUBRE 2026 CONTENIDO ISSN 3061-7650

Revista Mexicana de Investigación Médica

EDITORIAL Cáncer infantil: de la investigación citómica avanzada a la medicina de precisión. 6
CHILDHOOD CANCER: FROM ADVANCED CYTOMIC RESEARCH TO PRECISION MEDICINE
DRA. ROSANA PELAYO.

Efectos epigenéticos del consumo de sustancias psicoactivas en células germinativas masculinas y sus implicaciones en el neurodesarrollo de la descendencia: una revisión narrativa. 9
EPIGENETIC EFFECTS OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCE USE ON MALE GERM CELLS AND ITS IMPLICATION FOR THE NEURODEVELOPMENT OF OFFSPRING: A NARRATIVE REVIEW.
OSCAR TECPA HERNÁNDEZ, ALONDRA ELIZABETH PÉREZ TLAPA, YESSICA IBELITH COSME HERRERA, MARÍA EVELINA TORRES GARCÍA.

Modificaciones genéticas y genes objetivo en órganos porcinos para xenotrasplantes: una revisión sistemática. 24
GENETIC MODIFICATIONS AND TARGET GENES IN PORCINE ORGANS FOR XENOTRANSPLANTATION: A SYSTEMATIC REVIEW
JOSÉ ARMANDO MÉNDEZ PÉREZ, GUILLERMO ALVAREZ SILVA, HELEN LÓPEZ HERNÁNDEZ, ARANZA JIMÉNEZ SÁNCHEZ.

Percepción del apoyo social en pacientes pediátricos con cáncer de Una Nueva Esperanza, Puebla. 32
PERCEPTION OF SOCIAL SUPPORT IN PEDIATRIC CANCER PATIENTS OF UNA NUEVA ESPERANZA, PUEBLA.
ALFONSO ELÍAS GONZÁLEZ ACEVEDOA, ELIZABETH MAINOU REYES, MARTHA EUGENIA JUÁREZ MARTÍNEZ, ROSALBA YAZMIN BARRERA TLAPA, JESÚS MENESES HERNÁNDEZA, ALFONSO CARÚS SÁNCHEZA, DANYA MONTSERRAT TELLO VALLEJO, YELITZA SOLEDAD TOSCANO ESCOBARA, BRANDON ROBIN PEÑA BOHÓRQUEZA, FÁTIMA DEL ROCÍO SOSA PAVÓNA, SAMANTHA NAOMI RAMOS CORONA, ROSAURA SÁNCHEZ BERBER, THOMAS MERLUZZI, MA. DEL ROCÍO BAÑOS LARA.

Telemedicina oncológica: ¿una alternativa satisfactoria? 43
TELEMEDICINE IN ONCOLOGY: AN EFFECTIVE ALTERNATIVE?
IVÁN ROMARICO GONZÁLEZ ESPINOZA, VÍCTOR DANIEL ORDOÑEZ FLORES, ABRAHAM CASTRO PONCE, EDGAR MARTÍNEZ ROMERO, LISSETH GUEVARA VÁZQUEZ, GABRIELA JUÁREZ SALAZAR, GALO ISMAEL IÑÍGUEZ LÓPEZ, SILVIA ÁVILA HERNÁNDEZ, LISSETT BARUCHA SALAZAR VILLANUEVA, FARID ALEJANDRO CARRASCO GUTIÉRREZ.

Sentido de coherencia y desventaja vocal autorreportada en adultos de Córdoba, Argentina: un estudio exploratorio 53
SENSE OF COHERENCE AND SELF-REPORTED VOCAL DISABILITY IN ADULTS IN CÓRDOBA, ARGENTINA: AN EXPLORATORY STUDY
LUCIA LÓPEZ BRONDO, VICTORIA PAIROL, SILVANA VALERIA SERRA.

Uso de fármacos nefroprotectores y restringidos en pacientes con diabetes tipo 2 y deterioro de la función renal que acuden por primera vez a consulta de bajo costo. 66
USE OF NEPHROPROTECTIVE AND RESTRICTED DRUGS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND RENAL FUNCTION IMPAIRMENT ATTENDING A LOW-COST CONSULTATION FOR THE FIRST TIME.
RAFAEL VIOLANTE ORTIZ, NORMA FERNÁNDEZ ORDOÑÉZ, DYLAN CASTILLO HERNÁNDEZ, JOSUE ISAÍ ZUMAYA GARCÍA, JOSE ALBERTO TOVAR RAMÍREZ, CECILIA CÁRDENAS RUIZ, JOSÉ EUGENIO GUERRA CÁRDENAS, ELIZABETH REYNA BELTRÁN, GABRIELA GUADALUPE GUERRERO SUÁREZ.

Estandarización de la amplificación de una región codificante de APOL1 mediante RT-PCR en líneas celulares humanas. 76
STANDARDIZATION OF THE AMPLIFICATION OF A CODING REGION OF APOL1 BY RT-PCR IN HUMAN CELL LINES.
SUSANA A. RODRÍGUEZ JIMÉNEZ, ERICKA V. LIMÓN MORENO, TANIA ESTRADA JIMÉNEZ, DANIELA RODRÍGUEZ FLORES, LORENA MILFLORES FLORES, DALIA MOLINA ROMERO, NOE VELÁZQUEZ MÁRQUEZ, LILIA SÁNCHEZ MINUTTI, AMADO I. GRANDES BLANCO, OSCAR CASTAÑEDA SÁNCHEZ, GERARDO SANTOS LÓPEZ, LUIS MÁRQUEZ DOMÍNGUEZ.

Expresión de Caspasa-3 en el ovario en un modelo pre-clínico de Síndrome Ovárico Metabólico Poliendócrino (SOMP) y su modulación con el extracto de *Bauhinia Sp.* 85
CASPASE-3 EXPRESSION IN THE OVARY IN A PRECLINICAL MODEL OF POLYENDOCRINE METABOLIC OVARIAN SYNDROME (PMOS) AND ITS MODULATION BY BAUHINIA SP. EXTRACT.
DANIELA BAEZ-MATEOS, HÉCTOR A. DOMÍNGUEZ-GALEANA, MILDRED B. LOPEZ-RODRIGUEZ, ANA J. COTA-AGUILAR, FABIOLA DOMINGUEZ, ERICA Y. PLATA-GÓMEZ, PAOLA ANDREW-CARMONA, JUAN C. FLORES-ALONSO.

UPAEP

Jorge Medina Delgadillo, *Rector.*

José Antonio Llergo Victoria, *Secretario General.*

Carlos Mauricio Águila Cervera, *Vicerrector de Docencia.*

Juan Carlos Pérez García, *Vicerrector de Ciencias de la Salud.*

Rosa María Cantón Croda, *Vicerrectora de Investigación.*

Andrés Barba Vargas, *Vicerrector de Vinculación e Internacionalización.*

Javier Taboada, *Director Editorial.*

© de los textos, sus autores.

21 sur 1103 Barrio de Santiago. Puebla, México. 72410.

Diseño editorial: Agustín Romero.

Se autoriza la reproducción total o parcial de los artículos aquí presentados, siempre y cuando se cite la fuente completa y su dirección electrónica. Esta obra está bajo una licencia CC BY-NC-SA 4.0. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es

ISSN: 3061-7650

EQUIPO EDITORIAL

Director
Dr. José Manuel Madrazo Cabo

Dirección editorial
D. en C. Virginia Sedeño Monge

Editor
Dr. Moisés Manuel Gallardo Pérez

Evaluador metodológico
Dr. Carlos César Robles Carrillo

Comité científico y asesor
Dr. Héctor García Alcalá
Dra. Sara Valeria Severino Castro
Dra. Margarita Barrientos Pérez
Dr. Camilo Jorge Pérez López

Colaboradores
Dr. José Ángel López Farfán
Dr. Juan Ramón Valle Torres
Dra. Irais Fátima Sierra Pineda
MPSS Carlos Daniel O'Leary Tenahua

Revisión de Inglés
Lic. En Psic. Sofia Sarda Keen



Jacques Fabien Gautier d'Agoty, 1745.

Revista Mexicana de Investigación Médica, Año 3, No. 5, mayo-octubre 2026, es una publicación semestral editada y distribuida por la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla A.C., a través de la Facultad de Medicina del Decanato de Ciencias Médicas. Calle 21 Sur No. 1103, Col. Santiago, Puebla, Puebla, C.P. 72410, Tel.: (222) 2299400 ext. 7494, www.upaep.mx, remexim@upaep.mx. Editor responsable D. en C. Virginia Sedeño Monge. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo 04-2023-110317194100-102, ISSN: 3061-7650. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Licitud de Título y contenido en trámite, otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Permiso SEPOMEX en trámite. Este número se terminó de imprimir en los talleres de Destrazas Ediciones S. A. de C. V., calle 2 Oriente 42, San Rafael Comac, San Andrés Cholula, CP 72840, en abril de 2026 con un tiraje de 50 ejemplares. Las opiniones expresadas por los autores en los artículos, notas críticas y reseñas son de su exclusiva responsabilidad.

N.V

EDITORIAL

CÁNCER INFANTIL

DE LA INVESTIGACIÓN CITÓMICA AVANZADA A LA MEDICINA DE PRECISIÓN

CHILDHOOD CANCER: FROM ADVANCED CYTOMIC RESEARCH TO PRECISION MEDICINE

Dra. Rosana Pelayo[a]

[a] Titular de la Unidad de Educación e Investigación. Instituto Mexicano del Seguro Social

rosana.pelayo@imss.gob.mx

La del cáncer en la infancia y la adolescencia es una historia de células y moléculas, de médicos y pacientes, de científicos, investigaciones y experimentos, de instituciones, de sociedad y política, de triunfos, derrotas y duelo familiar. De la consagración de los derechos de la infancia a la atención a la salud, a la protección especial en situación de vulnerabilidad y a los beneficios de la ciencia.

Uno de cada dos casos de cáncer en niñas, niños y adolescentes se debe a leucemias agudas, las cuales han incrementado hasta ocupar el primer lugar de incidencia de nuevos casos y el mayor número estimado de muertes en edades 1-19 en América Latina, por lo que constituye una de las prioridades de salud pública urgentes de atender, con inmenso impacto social, cuyos desenlaces fatales superan las muertes por todos los tipos de enfermedades de la edad pediátrica.

Su estudio no solo ha servido para entender el origen y la progresión de muchas otras enfermedades malignas, sino que es también un gran modelo en la lucha que la humanidad ha librado contra el cáncer durante los últimos doscientos años y uno de los casos de mayor éxito en la Medicina. Sin embargo, a pesar de los grandes logros a nivel mundial, entre los que destacan el incremento de supervivencia global lograda por los trabajos de 1948 de Sydney Farber en Boston, el enfoque integral basado en la combinación mejorada de agentes citotóxicos y tratamiento intratecal o radioterapia, el trasplante hematopoyético enriquecido en células troncales y progenitoras, las tecnologías ómicas y el exitoso advenimiento de inmunoterapia anti-tumoral con moléculas biespecíficas o con células linfoides modificadas CAR-T y CAR-NK, la leucemia continúa siendo mortal y desproporcionadamente agresiva en un número creciente de cinturones de vulnerabilidad del Sur Global.

Poner fin a las muertes infantiles evitables es uno de los desafíos actuales más relevantes, considerando que la verdadera victoria solo será posible al amparo de la accesibilidad, la equidad y la precisión científica. Asegurar el acceso a la detección oportuna, así como a la atención y a la terapia orientada centrada en la realidad biológica, clínica y socioambiental de cada persona, cambiará el rumbo de la enfermedad con el soporte de los cuatro pilares fundamentales para la medicina moderna integral: calidad, seguridad, eficacia y humanismo.

En nuestro país, la promoción de agendas para responder a los principales desafíos de Salud a través de programas de integración transversal e investigación accionable ha marcado una nueva era. El Programa Nacional Estratégico de Salud en Leucemia del Conahcyt, ahora Secihti, en alianza con el Instituto Mexicano del Seguro Social y la Secretaría de Salud, emprendió una cruzada para la transformación del conocimiento en atención, a fin de incrementar las tasas de curación y las expectativas de vida de calidad, instrumentando enfoques interdisciplinarios y tecnología de vanguardia para abordar la complejidad del cáncer,

con énfasis en las poblaciones de las zonas del territorio mexicano con las incidencias más altas y menor probabilidad de sobrevivir a la enfermedad.

De esta visión revolucionaria nació el Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil, anidado en el Centro de Investigación Biomédica de Oriente, en el Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada de Puebla. Este laboratorio de alta tecnología, el primero en América Latina equipado con citometría de masas y tecnología de vanguardia CyTOF para la construcción de huellas basadas en el contexto inmunológico y microambiental del ecosistema tumoral, fue implementado con el claro objetivo de integrar el conocimiento a la oferta de pruebas diagnósticas y pronósticas avanzadas para leucemia infantil, a través de inmunofenotipificación multiparamétrica, que van desde la clasificación y cuantificación estandarizada de las células tumorales, hasta la detección de enfermedad medible residual, la estratificación de riesgos, el monitoreo y la respuesta al tratamiento, contribuyendo así a la Medicina de Precisión. Adicionalmente, conocer a profundidad las características citómicas del microambiente de la médula ósea que permiten la progresión tumoral persigue ofrecer oportunidades de terapias combinadas para la eliminación de nichos leucemogénicos y la reconstrucción del microambiente de diferenciación benigna. A este respecto, las tecnologías ómicas han transformado la perspectiva integral de las enfermedades complejas, bajo un modelo en el que se estudian personas, perfiles y comportamientos biológicos, resultado del procesamiento de grandes cantidades de datos. La Citómica avanzada, que combina la citometría de flujo y la espectrometría de masas, es de indudable utilidad para la ponderación de riesgo, así como para la predicción de respuesta a tratamiento.

Su importancia recae en la capacidad de análisis de alto rendimiento de poblaciones heterogéneas de pacientes a nivel de células individuales y su asociación con desenlaces clínicos en las diferentes etapas de la enfermedad.

En conjunto, estos aportes fueron la piedra angular para la planificación e implementación, sin precedente en el país, de una ruta crítica de atención de la leucemia infantil, que estableció trayectorias para los datos, las muestras y los resultados de las pruebas diagnósticas y pronósticas, de forma segura y custodiada, sin movilización familiar, con adherencia rigurosa a los principios de inclusión, equidad y derecho universal a los beneficios de la ciencia, permitiendo su consolidación como un nuevo paradigma en el abordaje científico de las prioridades de salud.

Significativamente, el pasado 30 de abril de 2024, la aprobación del Honorable Consejo Técnico del IMSS dio un paso trascendental al formalizar las funciones y responsabilidades de este inédito Laboratorio de Citómica de Cáncer Infantil, como el referente de diagnóstico avanzado al servicio de las infancias de México que padecen cáncer y son atendidos en todo el territorio nacional a través de la estrategia OncoCREAN. Con este hito, el IMSS reafirmó su compromiso con la salud infantil y su liderazgo en la lucha contra el cáncer en la región.

Garantizar recursos humanos, infraestructura e insumos para Laboratorio de Citómica de Cáncer Infantil como el modelo nacional ha sido una decisión altamente asertiva y relevante en la política institucional, marcando una nueva época para la salud infantil y para la investigación de impacto social, demostrando que el conocimiento y los instrumentos necesarios pueden incrementar los años de vida saludable en nuestras poblaciones, bajo un modelo en el que se tratan personas, no patologías. El nuevo paradigma de Medicina basada en evidencia, enfocado en los pacientes, de identidad única e irrepetible, para lograr la cura de todos con el medicamento

correcto en el lugar y entorno en el que habiten, procurando la mayor especificidad, la mayor eficacia y la menor toxicidad con el máximo soporte de investigación de precisión para la toma de decisiones médicas.

La estrategia OncoCREAN, el modelo IMSS para la atención accesible, humanista y con los mayores estándares de calidad, facilita la detección temprana y el tratamiento del cáncer sin necesidad de traslado familiar a ciudades distantes, gracias a la amplia infraestructura institucional en todo el país. Mediante este se garantiza la adherencia al tratamiento y el seguimiento o acompañamiento integral, consagrando el derecho universal de las infancias a la atención a la salud y a los beneficios de la ciencia. Este nuevo paradigma de atención es un testimonio del papel fundamental de los abordajes integrales y del papel determinante que la investigación científica y la Medicina basada en evidencia juega en la esperanza de vida.

El binomio del laboratorio de Citómica y la estrategia OncoCREAN es un hito universal y una herramienta fundamental en la oncología pediátrica, logrando una cobertura nacional. El uso de las pruebas de precisión ha impactado positivamente en la atención médica integral, logrando no solo la oportunidad diagnóstica, sino la identificación de leucemias atípicas de alta agresividad, permitiendo la estratificación de riesgo basada en huellas citómicas para el pronóstico de precisión: contexto inmunológico y microambiental y la monitorización de respuesta al tratamiento, lo que ha resultado en una significativa reducción de la mortalidad temprana y la proyección de las bases para la Medicina científica «circular», con características de sostenibilidad y escalabilidad. Desde la investigación médica accionable, el compromiso a contribuir al bienestar de las familias mexicanas no se detiene, por lo que, con nuestro trabajo, rendimos un homenaje cariñoso a quienes nos debemos, a quienes se enfrentan al cáncer e inspiran cada fase del desarrollo científico.

«La ciencia de precisión que se practica en el Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil hoy nos permite tener diagnósticos oportunos con los más altos estándares de calidad y rigor científico. Ese tiempo puede significar la diferencia entre empezar a tiempo o llegar tarde, y puede ser traducido en una menor mortalidad de niñas, niños y adolescentes. En apenas un año y medio, se logró un aumento de más del 11% en la sobrevida, incluso en leucemias de alta preocupación, como las mieloides agudas en adolescentes, gracias a diagnósticos avanzados y pronósticos de precisión, tratamientos basados en evidencia y equipos médicos especializados» (en: «Cinco razones para el optimismo», Zoé Robledo, Director General del IMSS, columna Milenio 6 enero 2026).

REFERENCIAS

Zapata-Tarrés M, Balandrán JC, Rivera-Luna R, Pelayo R. Childhood Acute Leukemias in Developing Nations: Successes and Challenges. Curr Oncol Rep. 2021 Mar 23;23(5):56. doi: 10.1007/s11912-021-01043-9.

Alfaro-Hernández L, Ramírez-Ramírez D,.... Pelayo R, Núñez-Enríquez JC. Impact of standardized immunophenotyping and MRD monitoring on early mortality reduction in childhood leukemia: a step towards addressing healthcare disparities in vulnerable populations from Southern Mexico. Front Oncol. 2025 Jul 28;15:1614445. doi: 10.3389/fonc.2025.1614445.

Ramírez-Ramírez D, Zamora-Herrera G,... Pelayo R. Taking High-Tech to the Field: Leukemia Diagnosis in Pediatric Mexican Patients from Vulnerable and Remote Regions. Diagnostics (Basel). 2026 Jan 28;16(3):411. doi: 10.3390/diagnostics16030411.

Zamora-Herrera G, Romo-Rodríguez R, ... Pelayo R. Low-Intensity CD66c Expression Orchestrates an Immunosuppressive Niche Promoting Residual Disease in Pediatric ProB Acute Lymphoblastic Leukemia. Cells. 2026 Feb 28;15(5):437. doi: 10.3390/cells15050437.

DOI: https://doi.org/10.62954/n7ckx122 Revista Mexicana de Investigación Médica Número 5 Mayo-Octubre pp 9-23
Recepción: 16/11/2025
Aceptado: 22/05/2026
Publicado en línea: 2/07/2026

ARTÍCULO DE REVISIÓN

EFECTOS EPIGENÉTICOS DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS EN CÉLULAS GERMINATIVAS MASCULINAS Y SUS IMPLICACIONES EN EL NEURODESARROLLO DE LA DESCENDENCIA

UNA REVISIÓN NARRATIVA

EPIGENETIC EFFECTS OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCE USE ON MALE GERM CELLS AND ITS IMPLICATION FOR THE NEURODEVELOPMENT OF OFFSPRING: A NARRATIVE REVIEW

Oscar Tecpa Hernández[a], Alondra Elizabeth Pérez Tlapa[a], Yessica Ibelith Cosme Herrera[a], María Evelina Torres García[b*]

[a]Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad de la Salud del Estado de Puebla (USEP), Av. Reforma 722, colonia Centro, C. P. 72000, Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla, México.

[b]Coordinación de Investigación, Universidad de la Salud del Estado de Puebla(USEP), Av. Reforma 722, colonia Centro, C. P. 72000, Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla, México.

***Autor de correspondencia:** evelina.tg@gmail.com*

RESUMEN

El consumo de sustancias psicoactivas se ha asociado negativamente con la fertilidad masculina, comprometiendo no sólo la calidad seminal, sino también la integridad genética y epigenética de los espermatozoides, estas alteraciones pueden tener implicaciones importantes para el neurodesarrollo de la descendencia. La evidencia actual indica que sustancias como alcohol, tabaco, nicotina, cannabis y cocaína inducen cambios en la metilación del ADN, modificación de histonas y disrupción de ARN's no codificantes en las células germinales masculinas. El objetivo de esta revisión narrativa fue analizar cómo los cambios epigenéticos inducidos por el consumo preconcepcional paterno de sustancias psicoactivas pueden afectar el desarrollo cerebral de la descendencia. Para ello, se realizó una revisión narrativa con enfoque integrador mediante la búsqueda de literatura científica en diversas bases de datos, incluyendo artículos en inglés publicados entre 2020 y 2025, seleccionados según su relevancia en los campos de la epigenética y la reproducción. Los resultados evidencian que dichas modificaciones epigenéticas en el esperma afectan genes clave como *BDNF*, *DLGAP2*, *Cdkn1a* y *Shank1*, relacionados con la plasticidad sináptica, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, la función dopaminérgica y con un mayor riesgo de autismo. En modelos animales, estas alteraciones persisten en el cerebro de la descendencia, manifestándose en trastornos del comportamiento, déficit atencional y menor sensibilidad a las drogas. La evidencia sugiere que los espermatozoides expuestos a sustancias psicoactivas influyen en la transmisión de huellas epigenéticas a la descendencia, lo que afectaría la programación cerebral y aumentaría el riesgo de trastornos del neurodesarrollo.

***Palabras clave**: Epigenética, espermatozoides, neurodesarrollo, sustancias psicoactivas.*

ABSTRACT

The consumption of psychoactive substances has been negatively associated with male fertility, compromising not only semen quality but also the genetic and epigenetic integrity of spermatozoa; these alterations may have significant implications for the neurodevelopment of the offspring. Current evidence indicates that substances such as alcohol, tobacco/nicotine, cannabis, and cocaine induce changes in DNA methylation, histone modification, and disruption of non-coding RNAs in male germ cells. The aim of this review was to analyze how epigenetic changes induced by paternal preconception exposure to psychoactive substances may affect the brain development of the offspring. To achieve this, an integrative narrative review was conducted through a search of scientific literature in various databases, including English-language articles published between 2020 and 2025, selected based on their relevance in the fields of epigenetics and reproduction. The findings indicate that such epigenetic modifications in sperm impact key genes, including *BDNF*, *DLGAP2*, *Cdkn1a*, and *Shank1*, which are involved in synaptic plasticity, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, dopaminergic function, and an increased risk of autism. In animal models, these alterations persist in the brains of the offspring, manifesting as behavioral disorders, attention deficits, and reduced drug sensitivity. This evidence suggests the role of sperm exposed to psychoactive substances in transmitting epigenetic marks to the next generation, affecting brain programming and increasing the risk of neurodevelopmental disorders.

***Keywords**: Epigenetics, Spermatozoa, Neurodevelopment, Psychoactive Substances.*

Esta obra está bajo Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

En México, el consumo de sustancias psicoactivas representa un grave problema de salud pública, con un incremento significativo del 7.8% en 2011 al 10.3% en 2017 en la población en general[1], en paralelo a una disminución en la percepción social del riesgo asociado al consumo de estas sustancias[2].

Datos de la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT) revelan una alta prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas en la población de 12 a 65 años: 71.0% ha consumido alcohol, 46.8% tabaco, 12.5% cannabis y 3.5% cocaína al menos una vez en su vida[3,4]. Destaca el inicio temprano del consumo, particularmente entre adolescentes y adultos jóvenes, así como una prevalencia significativamente mayor en hombres, quienes concentran alrededor del 80% de los casos reportados[3]. A nivel estatal, Puebla se encuentra entre las entidades con mayor demanda de atención por consumo de sustancias, principalmente alcohol, tabaco y cannabis[5]. Este patrón de consumo sostenido entre varones en edad reproductiva plantea implicaciones no sólo individuales, sino también transgeneracionales, debido a los posibles efectos epigenéticos sobre la línea germinal masculina.

Históricamente la investigación se ha centrado en el consumo de sustancias por parte de la madre antes, durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, estudios recientes destacan que la exposición paterna preconcepcional puede modificar epigenéticamente la línea germinal masculina, afectando procesos clave del desarrollo embrionario y el neurodesarrollo en la descendencia. Esto hace especialmente relevante abordar los posibles efectos teratogénicos asociados al consumo paterno previo a la concepción[6].

Diversas investigaciones han demostrado que el consumo de sustancias psicoactivas puede inducir modificaciones epigenéticas en las células germinales masculinas, incluyendo alteraciones en la metilación del ADN, modificaciones de histonas y disrupción en la expresión de ARN no codificantes, procesos esenciales en la regulación de genes del desarrollo neuronal[7,8]. Estos cambios afectan genes críticos como *BDNF, DLGAP2, Cdkn1a* y *Shank1*, implicados en la plasticidad sináptica, la función dopaminérgica, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y el riesgo de desarrollar trastornos del espectro autista[7, 9-13].

Sin embargo, aún existen vacíos considerables en la literatura respecto al impacto específico del consumo paterno preconcepcional y su potencial para transmitir marcas epigenéticas a las siguientes generaciones[13-15].

Ante esta situación, el objetivo de esta revisión fue describir y analizar críticamente la evidencia actual sobre los efectos del consumo de alcohol, tabaco, nicotina, cannabis y cocaína por parte de los varones antes de la concepción en las marcas epigenéticas de los espermatozoides, así como su posible relación con alteraciones en el neurodesarrollo de la descendencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa con un enfoque integrador con el objetivo de identificar, analizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre los mecanismos epigenéticos en espermatozoides asociados al consumo paterno de sustancias psicoactivas, específicamente alcohol, tabaco, nicotina, cannabis y cocaína, y su impacto en el neurodesarrollo de la descendencia.

La búsqueda bibliográfica se realizó siguiendo los principios de la Declaración PRISMA como guía para la identificación, selección y organización de la literatura actual, sin que ello implicara la sistematización de los resultados. Las bases de datos electrónicas empleadas fueron: *PubMed, Scopus, ScienceDirect* y *EBSCOhost*, utilizando la siguiente operación de búsqueda:

(«*epigenetic modification*» *OR* «*DNA methylation*» *OR* «*histone modification*» *OR* «*non-coding RNA*») *AND* («*male germ cells*» *OR* «*sperm*» *OR* «*male reproductive cells*») *AND* («*alcohol*» *OR* «*tobacco*» *OR* «*nicotine*» *OR* «*cocaine*» *OR* «*cannabis*» *OR* «*THC*») *AND* («*neurodevelopment*» *OR* «*neuronal*»).

Se incluyeron, en su mayoría, estudios originales y revisiones sistemáticas publicados en inglés entre enero de 2020 y junio de 2025, que abordan específicamente la exposición preconcepcional paterna a dichas sustancias. Además, se incluyeron artículos publicados con anterioridad a 2020 que, por la relevancia y solidez de su contenido, aportaron información complementaria y necesaria para el desarrollo integral de la revisión. Se excluyeron los trabajos centrados exclusivamente en los efectos maternos, prenatales o postnatales, así como aquellos sin relación directa con mecanismos epigenéticos en células germinales masculinas. La selección de los artículos se realizó en dos fases: 1) Revisión de títulos y resúmenes, y 2) Revisión de texto completo. Este proceso se llevó a cabo de manera independiente por dos revisores. En caso de discrepancias, estas fueron resueltas mediante consenso y, cuando fue necesario, con la intervención de un tercer revisor. Los artículos incluidos fueron seleccionados en función de su relevancia temática y de su contribución al entendimiento de los mecanismos epigenéticos implicados, lo que permitió elaborar una síntesis narrativa estructurada.

RESULTADOS

Se identificaron 6,415 artículos, de los cuales se seleccionaron 45 tras un proceso de cribado. A partir de esta selección, se definieron los siguientes apartados temáticos para facilitar la lectura y el análisis de la información: 1) alteraciones en procesos genéticos y epigenéticos clave asociados al consumo paterno de sustancias, 2) alcohol, 3) tabaco y nicotina, 4) cannabis y 5) cocaína. Cada sección aborda la implicación de cada sustancia psicoactiva en el neurodesarrollo, con énfasis en sus efectos sobre los mecanismos genéticos y epigenéticos.

1. Alteraciones en procesos genéticos y epigenéticos clave asociados al consumo paterno de sustancias

El consumo de sustancias psicoactivas se ha asociado con alteraciones en la información epigenética de las células germinales masculinas[11,16,17], incluyendo cambios en la metilación del ADN, modificación de las histonas y expresión de ARN no codificante. Asimismo, se han identificado alteraciones en la integridad funcional del material genético del espermatozoide[8,11,18,19]. Ciertos estudios reportan que dichas alteraciones epigenéticas tienen el potencial de afectar negativamente el proceso de desarrollo embrionario en la descendencia, incrementando el riesgo de trastornos del neurodesarrollo y otras consecuencias en la salud a largo plazo[20–23].

1.1 Metilación del ADN

La metilación del ADN es un mecanismo epigenético involucrado en la regulación génica. Consiste en la adición de un grupo metilo a una base nitrogenada, principalmente en el carbono 5 de las citocinas ubicadas en regiones promotoras con alta densidad de dinucleótidos citosina-fosfato-guanina (CpG) y otros elementos reguladores [24,25]. Este proceso es regulado por las enzimas ADN metiltransferasas, *DNMT1* para metilaciones de mantenimiento y *DNMT3A/DNMT3B* responsables de las metilaciones de novo, regulando así el nivel de metilación del ADN, influyendo en la capacidad de los factores de transcripción para unirse al ADN y activar o reprimir genes. En condiciones fisiológicas, la metilación es esencial para procesos clave como la impronta genómica, la inactivación del cromosoma X y la regulación del desarrollo embrionario[26].

Las investigaciones analizadas mencionan que, la exposición paterna a sustancias psicoactivas se asocia con modificaciones en los patrones de metilación del ADN en células germinales masculinas, incluyendo hipometilación o hipermetilación en genes específicos[8,27]. Algunos estudios documentan que el consumo de sustancias como alcohol, cocaína, cannabis y nicotina podría generar cambios significativos en la metilación del ADN de los espermatozoides[7]. Particularmente, se reportó que el alcohol puede inducir hipometilación en genes como el del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF,* por sus siglas en inglés*)* y el gen 3 expresado de manera paterna (*PEG3)*, involucrados en la regulación del desarrollo cerebral y la conducta. estas marcas epigenéticas anómalas parecen ser resistentes a la reprogramación epigenética tras la fecundación y persisten en los tejidos de la descendencia [9,10,28].

En el caso de la nicotina, se ha observado hipometilación en regiones promotoras del gen que codifica el receptor dopaminérgico tipo 2 (*Drd2*), impactando en la neurotransmisión dopaminérgica en la progenie[28]. Estas modificaciones se han identificado en regiones reguladoras como promotores o enhancers, asociadas con cambios en la expresión génica en tejidos como el sistema nervioso o el testículo[29].

1.2 Modificaciones de histonas

Las histonas son proteínas nucleares esenciales en células eucariotas, cuya función principal es formar el nucleosoma, unidad estructural de compactación del ADN cromosómico dentro del núcleo. El nucleosoma está constituido por ocho histonas centrales, dos copias de *H2A*, *H2B*, *H3* y *H4*, ensambladas, formando un octámero alrededor del cual se enrollan ~150pb de ADN[30]. Las colas N-terminales de estas histonas pueden sufrir diversas modificaciones postraduccionales, como acetilación, metilación, fosforilación o ubiquitinación. Dichas modificaciones generan patrones únicos en las histonas que regulan la accesibilidad del ADN, por lo que la modulación de la expresión génica es dependiente de cada patrón[31]. En las células germinales masculinas, la mayoría del material genético es empaquetado por protaminas generando mayor compactación del ADN. No obstante, entre el 5-10% de histonas se conserva. Principalmente se concentran en donde se encuentran los genes del desarrollo embrionario, por lo que cualquier alteración en sus marcas epigenéticas tiene un impacto en la programación del cigoto[16,22,30]. Por ejemplo, la acetilación de residuos de lisina en las histonas *H3* o *H4* se asocia con una estructura de cromatina abierta, favoreciendo la transcripción génica. En contraste, la metilación de regiones específicas como *H3K9me3* o *H3K27me3* se relaciona con el silenciamiento transcripcional y la formación de heterocromatina, estas modificaciones son catalizadas por familias específicas de enzimas, incluyendo histona acetiltransferasas (HATs), histona desacetilasas (HDACs), histona metiltransferasas (HMTs) y desmetilasas (HDMs)[7,32,33].

La exposición a sustancias psicoactivas altera directamente este código epigenético. En modelos animales, la exposición a cocaína ha demostrado incrementar la acetilación de *H3* y la metilación de *H4* en genes relacionados con la respuesta de recompensa, como *fosB*. En el caso de la nicotina, se han descrito modificaciones represivas, como *H3K9me3,* en espermatozoides[32]. Estas se asocian con daños en la estructura de la cromatina que comprometen procesos esenciales como la maduración espermática y la fertilización. Asimismo, se ha reportado que el alcohol modifica la expresión de enzimas epigenéticas como las histonas deacetilasas *HDAC1* y *HDAC2*, evitando una transcripción génica precisa durante la espermatogénesis[28,31].

1.3 Expresión de ncRNAs

El ARN no codificante (ncRNA) comprende un conjunto de moléculas implicadas en la regulación postranscripcional del genoma. Entre los tipos más estudiados se encuentran los microARNs (miRNAs), los ARN pequeños interferentes (siRNAs), los ARN asociados a piwi (piRNAs) y los fragmentos pequeños derivados del tRNA (tsRNAs)[34,35]. Distintos subtipos de ARN no codificantes (ncRNAs) desempeñan funciones esenciales en la regulación postranscripcional de la expresión génica. Los miRNAs pueden inducir represión translacional y degradación del ARNm mediante miRISC (miRNA-induced silencing complex), nucleado por la proteína Argonauta (AGO), que recluta a GW182/TNRC6 y favorece la desadenilación de la cola poli(A), promoviendo así la inestabilidad y posterior degradación del transcrito. Por su parte, los fragmentos pequeños derivados de tsRNAs pueden inhibir el inicio de la traducción mediante interacciones complementarias con ARN diana o a través del desplazamiento de factores de iniciación, como eIF4G y eIF4A [36-38]. Asimismo, piRNAs forman complejos con proteínas PIWI que reconocen al ARN diana por complementariedad de secuencia, induciendo su silenciamiento mediante escisión endonucleolítica o represión postranscripcional, además de participar en la restricción de elementos transponibles[34]. En los espermatozoides, el repertorio de ncRNAs constituye un mecanismo clave de transmisión de información epigenética paterna. En particular, los tsRNAs y piRNAs han demostrado ser determinantes en la modulación temprana de la programación embrionaria[17,34,39].

Se ha documentado que la exposición a sustancias psicoactivas influye profundamente en la configuración de los perfiles de ncRNAs en espermatozoides. Por ejemplo, el consumo de tabaco se ha asociado con una disminución en la expresión de miRNAs como miR-34b, miR-421 y miR-450b, los cuales regulan genes críticos para la espermatogénesis y el neurodesarrollo[7, 35]. De manera similar, el alcohol y la cocaína alteran el contenido de tsRNAs y piRNAs en el esperma, afectando la programación epigenética del cigoto[7,39]. Estas modificaciones no sólo son heredables, sino que también podrían influir en la conducta, la sensibilidad al estrés y la respuesta a drogas en la descendencia, configurando un posible vínculo molecular entre la exposición ambiental paterna y la transmisión transgeneracional[7,23].

1.4 Alteración de genes específicos

Diversos genes clave en procesos como la plasticidad neuronal y la diferenciación celular tienden a sufrir modificaciones derivadas del consumo de sustancias[40]. Entre estos, el factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) destaca por su papel en el desarrollo, mantenimiento y función del sistema nervioso central, principalmente en la supervivencia neuronal, sinaptogénesis y memoria[8,9,10,12,28]. Evidencias recientes indican que la exposición paterna a sustancias como alcohol y cocaína puede inducir alteraciones en la metilación y acetilación del *BDNF* en espermatozoides, lo que se relaciona con afectaciones en la memoria, conductas de ansiedad y la sensibilidad a recompensas en la descendencia[7,9,10,20].

Otros genes de relevancia incluyen *PEG3*, implicado en impronta genómica, cuya expresión depende casi exclusivamente del alelo paterno[28]. *PEG3* regula procesos críticos durante el desarrollo, como la organización neuronal, la supervivencia celular, el crecimiento embrionario y la función placentaria[6,9,10,13,21].

Asimismo, se han identificado alteraciones en *CDH1*, que codifica la cadherina neuronal 1 y participa en la adhesión celular, migración neuronal y formación sináptica[13,15]. *NRXN1*, fundamental para el establecimiento y mantenimiento de sinapsis excitadoras e inhibidoras, y los genes *SHANK1/SHANK3*, componentes del andamiaje postsináptico esenciales para la plasticidad sináptica y la excitabilidad neuronal. También se han visto afectados

DLG4, PSD-95, proteína que estabiliza los complejos postsinápticos y que, de acuerdo con la literatura está relacionada con la formación de la memoria[13,15,22]; *DVL2*, regulador de la vía Wnt involucrado en proliferación y diferenciación neuronal[27,31]; y *CDKN1A*, crítico para la neurogénesis y la regulación del ciclo celular neuronal[13,22]. Además, genes improntados como *IGF2* y reguladores epigenéticos como *MeCP2* también muestran susceptibilidad a alteraciones inducidas por alcohol, nicotina o cannabis, afectando rutas de desarrollo neuronal y neuroendocrino[6,21,41].

Finalmente, se han encontrado cambios en genes de regulación epigenética como *DNMT3A*, una metiltransferasa clave para establecer nuevos patrones de metilación[29]; y *HDAC1/2*, enzimas que regulan la desacetilación de histonas[28,31]. Se ha reportado que el consumo de alcohol durante etapas críticas del desarrollo puede reducir la expresión de *DNMT3A* y aumentar los niveles de HDACs, interfiriendo con la espermatogénesis y la adecuada programación epigenética[28]. Estas disrupciones permiten plantear una hipótesis sobre cómo la alteración combinada de estos genes podría contribuir a una hiporrespuesta al estrés, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y manifestaciones neuroconductuales similares a las observadas en modelos de autismo o síndrome alcohólico fetal[20,41].

Los genes específicos afectados asociados a los procesos de neurodesarrollo, conducta y espermatogénesis se detallan en la Tabla I.

Tabla I. Principales genes asociados a modificaciones epigenéticas inducidas por el consumo de sustancias psicoactivas.

Sustancia	Genes afectados	Función Afectada	Modelo de estudio
Alcohol [6,7,9,10,20,21,28,29,31]	*BDNF* (Factor neurotrófico derivado del cerebro)	↓ Regulación de la plasticidad sináptica y supervivencia.	Murinos (Ratón y Rata)
	PEG3 (Gen 3 expresado de manera paterna)	Impronta genómica y desarrollo del si.	
	MeCP2 (Proteína 2 de unión	Lectura de marcas de metilación; crucial para la maduración neuronal y plasticidad.	
	HDAC1/2 (Histona deacetilasa 1 y 2)	↑ Modificación de la cromatina mediante la eliminación de grupos acetilo, regulando la expresión génica.	Humano
	DNMT3A (ADN metiltransferasa 3 alfa)	↓ Enzima responsable de establecer nuevos patrones de metilación en el ADN.	
Nicotina / Tabaco [7,9-13,20,27,28,31,40]	*miR-15b* (MicroARN-15b)	Relación post-transcripcional de la expresión génica mediante el silenciamiento del ARN mensajero.	Murino (Ratón)
	Drd2 (Receptor de dopamina tipo 2)	Control de la señalización dopaminérgica en las vías de recompensa	
	GSK3 (Quinasa 3 de la síntesis de glucógeno)	Vía de señalización intracelular implicada en el metabolismo y la estructura celular.	
	Dvl2 Proteína dishevelled segmento polaridad 12)	Participa en la vía de señalización Wnt, fundamental para el desarrollo embrionario y neuronal.	
Cannabis [7,9-14,40]	*Dlgap2* (Proteína asociada a discos grandes 2)	↓ Organización de la densidad postsináptica y comunicación.	Humano
	Genes endocannabinoides	Homeostasis del sistema cannabinoide endógeno y regulación del comportamiento.	Murino
Cocaína [6,12,21,28,32,41]	*BDNF* (Factor neurotrófico derivado del cerebro)	↓ Modulación de la plasticidad neuronal inducida por el consumo crónico.	Murino (Ratón)
	fosB/ ΔfosB (Protooncogén fosB)	Factor de transcripción que se acumula en el cerebro, mediando la respuesta a largo plazo en la adicción.	
	Cdkn1a (Inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1A)	↓ Control del ciclo celular y respuesta al daño celular/ neuroplasticidad.	

Las sustancias psicoactivas inducen modificaciones epigenéticas que alteran la expresión génica neuronal, comprometiendo la plasticidad cerebral y la conducta del individuo. Es importante distinguir entre efectos intergeneracionales y transgeneracionales en el contexto de la herencia epigenética. Los efectos intergeneracionales se refieren a aquellos observados en la descendencia directa (F1) como consecuencia de la exposición parental, mientras que los efectos transgeneracionales implican la transmisión de alteraciones epigenétiwcas a generaciones subsecuentes (F2 en adelante) en ausencia de exposición directa. En el caso del consumo paterno de sustancias psicoactivas, la mayoría de la evidencia disponible, particularmente en modelos animales, respalda efectos intergeneracionales; sin embargo, la evidencia de transmisión transgeneracional aún es limitada y requiere mayor validación experimental. Además, estos efectos podrían ser sumatorios, ya que exposiciones múltiples pueden intensificar el impacto epigenético sobre la línea germinal y amplificar sus consecuencias en generaciones posteriores[21,23].

Las alteraciones epigenéticas inducidas por el consumo paterno de sustancias se han vinculado con efectos en las células germinales masculinas. Sin embargo, la mayoría de los estudios actuales solo muestran asociaciones entre exposición paterna y cambios en la descendencia, sin probar una relación causal. Aunque los modelos experimentales sugieren mecanismos biológicos plausibles, los estudios en humanos enfrentan confusiones por factores ambientales, sociales y maternos, dificultando atribuir efectos únicamente a la exposición paterna. Se necesitan estudios longitudinales y diseños más rigurosos para aclarar si estas relaciones son causales. La Tabla II resume los mecanismos epigenéticos afectados por sustancias en los espermatozoides y sus posibles implicaciones en el neurodesarrollo de la descendencia.

Tabla II. Efectos del consumo de sustancias psicoactivas sobre mecanismos epigenéticos clave en el espermatozoide, impacto directo a la integridad espermática y su efecto en la descendencia.

Sustancia	Efecto/Mecanismo epigenético	Proceso molecular desencadenante	Acción Molecular	Fenotipo/ Proceso Biológico Consecuencia
Alcohol [7,9,10,28,32,33,34,35,36-38]	Hipometilación del ARN	Reducción de grupos metilo por disminución de la enzima DNMT3A.	Afecta la impronta genómica del gen *PEG3* y la expresión de BDNF	Asociado a bajo peso al nacer, , depresión y alteraciones cognitivas.
	Alteración de Histonas	Cambios en la actividad de las deacetilasas *HDAC 1/2* y la proteína de unión MeCP2.	Regula la arquitectura de la cromatina y la plasticidad sináptica.	Ansiedad, depresión y regulación anormal del eje HPA (respuesta al estrés).
	Disrupción de ncRNAs	Alteración en la biogénesis de ARNs no codificantes que compromete la estabilidad del ARNm.	Interferencia en la traducción de proteínas esenciales durante las fases iniciales del desarrollo cigótico.	Fragmentación del ADN y disminución de la mortalidad espermática.
Nicotina / Tabaco [7,21-23,28,32,39,40,45]	Hipermetilación de miRNAs	Silenciamiento epigenético de microARNs reguladores como el *miR-15b*.	Control post-transcripcional del desarrollo neuronal.	Hiperactividad y alteración en el desarrollo del sistema nervioso.
	Aumento de Marcas Represivas	Incremento en la trimetilación de la histona H3K9me3.	Promueve la formación de heterocromatina y el envejecimiento epigenético.	Déficits de atención y desregulación dopaminérgica.
	Desregulacion de Receptores.	Hipermetilación del promotor del gen *Drd2* y reducción de *DNMT1*.	Altera la vía de señalización dopaminérgica y la quinasa GSK3.	Vulnerabilidad a trastornos de conducta y del desarrollo neuronal.
Cannabis [7,11,13,14,17,34,39,40,48]	Metilación anormal por hipometilación generalizada en regiones promotoras de genes del neurodesarrollo.	Alteraciones en sitios CpG de genes como proteínas de la densidad postsináptica (vía *Dlgap2), Shank1* y *Nrxn1*.	Afecta la organización de la densidad postsináptica y la vía Hippo.	Cambios en el comportamiento emocional y efectos hereditarios.
	Alteración de *ncRNAs* (tsRNAs)	Cambios en los ARNs pequeños derivados de ARNt (tRNAs) en el esperma.	Actúan como vectores de información epigenética transgeneracional.	Deterioro de la memoria y posible asociación con TEA (autismo).
Cocaína [7,24,25,28-33]	Aumento de Acetilación de Histonas	Disminución de la actividad de *HDACs* (histonas desacetilasas), manteniendo la cromatina abierta.	Facilita la expresión de genes de respuesta inmediata como *fosB* y *Cdkn1a*	Mayor vulnerabilidad a la adicción en la descendencia.
	Metilación en Islas CpG	Cambios en la metilación de dinucleótidos Citosina-Fosfato-Guanina y aumento de microARNs.	Regula vías de plasticidad neuronal y memoria a largo plazo.	Alteraciones en la memoria y funciones dopaminérgicas.
	Modificación de *H3/H4*	Falla en el recambio protamínico: las histonas 3 y 4 no son reemplazadas correctamente durante la espermiogénesis.	Provoca una persistencia de marcas de «apertura» en genes que deberían estar silenciados y compactados en el esperma.	Disminución de la motilidad espermática y transmisión de vulnerabilidad a la adicción.

La exposición a sustancias psicoactivas compromete la integridad epigenética del esperma, induciendo efectos transgeneracionales que impactan el neurodesarrollo y la conducta de la descendencia.

2. Alcohol

Diversos estudios han evidenciado que la exposición pre o periconcepcional al alcohol puede inducir alteraciones epigenéticas significativas en los espermatozoides, con consecuencias significativas para el neurodesarrollo de la descendencia, incluso sin contacto directo durante la gestación[21,23,42,43]. Una de las vías más afectadas es la metilación del ADN, particularmente en genes reguladores del desarrollo cerebral como *BDNF* y *PEG3*, los cuales desempeñan funciones clave en la plasticidad sináptica, memoria, la impronta genómica y crecimiento embrionario. La evidencia sugiere que el etanol provoca su hipometilación, resultando en una expresión desregulada persistente en tejidos embrionarios y cerebrales de la descendencia[7,9,10,20,28]. Estas marcas anómalas pueden escapar al proceso de reprogramación epigenética posfecundación, persistiendo en tejidos nerviosos de la descendencia[42].

Además, se ha reportado una desregulación en la actividad de enzimas epigenéticas como la disminución de *DNMT3A* y el aumento de *HDAC1* y *HDAC2*, incrementando la desacetilación de histonas y promoviendo un estado cromatínico más compacto y transcripcionalmente represivo, comprometiendo la maduración espermática y la integridad funcional del genoma paterno[28,29,31]. De acuerdo con las investigaciones, estos indicadores epigenéticos pueden heredarse e impactar la organización sináptica y la maduración de circuitos neuronales, afectando específicamente regiones cerebrales como la corteza prefrontal, el hipocampo y el núcleo accumbens, estructuras fundamentales para la regulación emocional y los circuitos de recompensa [20,21,44].

Como consecuencia, se observan alteraciones en la respuesta al estrés, mayor susceptibilidad al consumo de alcohol en etapas posteriores, ansiedad y déficits cognitivos en la descendencia[7,20,40].

Asimismo, el consumo de alcohol ha mostrado inducir cambios en la acetilación de histonas (como H3K4me3), una marca asociada a cromatina activa y expresión génica[21]. También se ha demostrado desregulación de microARNs implicados en la maduración neuronal, así como alteración en genes relacionados con neurotrofinas como *NGF* y *Trk-A*, requeridos para el desarrollo neuronal[21,39,45].

Estos efectos no se limitan a la primera generación. Diversas investigaciones han demostrado que las marcas epigenéticas pueden persistir en la línea germinal, incluso en ausencia de exposición directa al alcohol, destacando el papel del padre como transmisor intergeneracional de alteraciones en vías genéticas críticas como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y los genes improntados[20,46].

3. Tabaco y nicotina

La exposición paterna a la nicotina antes de la concepción se ha asociado con alteraciones epigenéticas en los espermatozoides, las cuales impactan directamente en el desarrollo cerebral y la conducta de la descendencia. Uno de los mecanismos reportados es la hipometilación en regiones promotoras del gen que codifica el receptor de dopamina tipo 2 *(Drd2)*, alteración que afecta la formación y funcionalidad de los circuitos de recompensa y de motivación, particularmente en áreas como el estriado y la corteza frontal, áreas implicadas en el control ejecutivo y la regulación emocional[28,40]. Además, se ha observado la hipermetilación del microARN mmu-miR-15b, lo que modifica la expresión de genes diana regulados por este ARN no codificante y altera procesos implicados en la maduración neuronal y la homeostasis de la línea germinal[7,28].

A nivel cerebral, la nicotina reduce la expresión de *DNMT1* en neuronas corticales, comprometiendo la metilación de mantenimiento del ADN durante el desarrollo postnatal y afectando la maduración neuronal[22,32]. Estas alteraciones epigenéticas pueden manifestarse fenotípicamente en la descendencia como hiperactividad, déficits en la atención y disfunción en el procesamiento emocional[40], patrones consistentes con la desregulación de vías dopaminérgicas y corticocorticales. Asimismo, se ha reportado que estos efectos pueden transmitirse a generaciones posteriores, incluso en ausencia de exposición directa, subrayando el papel del padre como vector epigenético intergeneracional que condiciona la programación cerebral de su descendencia[17,46].

4. Cannabis

El consumo de cannabis, particularmente del principal compuesto psicoactivo delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), ha aumentado de manera significativa en los últimos años, especialmente en adultos jóvenes en edad reproductiva[1,47]. Aunque la mayoría de los estudios han abordado los efectos del consumo materno durante el embarazo, la evidencia reciente señala que el consumo paterno previo a la concepción también puede inducir alteraciones epigenéticas significativas en los espermatozoides, con implicaciones transgeneracionales[20,23].

Se ha documentado que la exposición crónica al THC produce cambios persistentes en la metilación del ADN espermático, afectando miles de sitios CpG en genes asociados al neurodesarrollo[7,11,14,40]. Entre los genes más afectados se encuentran *Dlg4*, *Shank1*, *Nrxn1*, *Syt3* y *Lrrtm4*, los cuales participan en la sinaptogénesis, la plasticidad neuronal, la organización del andamiaje postsináptico y la comunicación sináptica dependiente de calcio[13,48]. Estas modificaciones coinciden con patrones epigenéticos observados en tejidos cerebrales, como el núcleo accumbens, en la descendencia, lo que refuerza su relevancia funcional. Además, se ha evidenciado que estas alteraciones afectan el grado de metilación de genes involucrados en la vía Hippo, una ruta de señalización celular que regula el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular durante el desarrollo [14]. Los autores de estos estudios dan a conocer que los cambios en la metilación de esta vía pueden alterar la formación y maduración neuronal vinculadas a trastornos del espectro autista[13,15, 41].

A nivel experimental, modelos animales han demostrado que la administración de THC por vía oral o inyectada a ratas macho durante 28 días, en dosis que simulan el consumo humano moderado (2 mg/kg) y elevado (4 mg/kg), genera en su descendencia efectos conductuales como hiperactividad en la adolescencia, deterioro en la memoria y déficit de atención, detectados mediante pruebas de reconocimiento de objetos[13,14]. A nivel neuroanatómico, se han detectado cambios en el comportamiento vinculados a modificaciones en los circuitos entre la corteza prefrontal medial, la amígdala y el núcleo accumbens, estructuras involucradas en el control ejecutivo, la regulación emocional y la motivación, lo cual se asemeja a patrones observados en el TDAH[1,4,49].

De igual modo, se ha identificado que la marca epigenética H3K27me3, presente en células germinales tempranas, como las espermatogonias, se asocia con la estabilidad y la transmisión intergeneracional de los cambios inducidos por THC [33,50]. Estas evidencias sugieren que, incluso tras la abstinencia, las alteraciones epigenéticas inducidas por el THC pueden persistir en la línea germinal y afectar la programación genética y cerebral de las generaciones siguientes.

5. Cocaína

El consumo de cocaína por parte del padre ha sido asociado con alteraciones epigenéticas en las células germinales masculinas que pueden heredarse y afectar procesos del neurodesarrollo en la descendencia[7]. Uno de los principales mecanismos epigenéticos implicados es la acetilación de histonas, particularmente H3 y H4, en regiones promotoras de genes como *BDNF*, esencial para la plasticidad sináptica[7,12,28]. Se ha demostrado que el aumento en la acetilación de este gen en el esperma, se hereda a la descendencia y se correlaciona con alteraciones en la conducta asociadas a las respuestas de recompensa, la memoria y la susceptibilidad a la adicción[28].

Además, se ha identificado una acetilación aberrante del gen *Cdkn1a* en espermatozoides de ratas expuestas. Este gen es un regulador crítico del ciclo celular durante la neurogénesis. En la descendencia, se observó una mayor expresión de *Cdkn1a* en el núcleo accumbens, lo que se correlacionó con una reducción en la autoadministración de cocaína, los autores sugieren una posible modulación conductual mediada epigenéticamente[12].

Por otro lado, estudios han demostrado que la cocaína estimula la producción local de dopamina en los testículos a través de vías neuronales y endocrinas, activando receptores dopaminérgicos tipo 1 (DRD1) en espermatogonias y células de Leydig[51,52]. Esta activación genera una cascada de señales que interfiere con la maquinaria epigenética espermática, alterando el reemplazo de histonas por protaminas y el silenciamiento genético por modificaciones de histonas, comprometiendo así la estabilidad y funcionalidad del genoma espermático[12,51]. Al alterar la dinámica de protaminación y el equilibrio entre histonas acetiladas y desacetiladas, varias investigaciones sugieren que la cocaína puede inducir un estado cromatínico inestable en las células germinales. Estas marcas epigenéticas anómalas pueden transmitirse al embrión y afectar la organización sináptica y la neurogénesis en el desarrollo cerebral descendencia[12,28,53].

DISCUSIÓN

Los hallazgos presentados en esta revisión destacan el impacto del consumo paterno de sustancias psicoactivas en la línea germinal masculina y su implicación directa en el neurodesarrollo de la descendencia. Aunque tradicionalmente se ha centrado la atención en la exposición materna, la evidencia actual indica que el entorno preconcepcional del padre también es determinante, en particular mediante las alteraciones epigenéticas inducidas en los espermatozoides. Este fenómeno es particularmente relevante debido a que los espermatozoides retienen entre 5 y 10 % de histonas, especialmente en regiones que contienen genes esenciales para el desarrollo embrionario y neuronal[15,21] lo cual los vuelve altamente susceptibles a modificaciones epigenéticas inducidas por alcohol, nicotina, cannabis o cocaína. Estas marcas pueden perdurar al borrado epigenético que ocurre tras la fecundación, persistiendo durante etapas críticas del neurodesarrollo[42] (Figura 1).

Las alteraciones en la metilación del ADN, los cambios en la cromatina dependientes de las modificaciones de histonas y la disrupción de ARN no codificantes pueden heredarse al cigoto sin que existan mutaciones en la secuencia genética, afectando la programación de funciones cognitivas, emocionales y conductuales en la descendencia[28,40]. Estudios realizados en modelos animales, principalmente roedores, han demostrado que el consumo de alcohol, nicotina, cannabis y cocaína en machos previo a la concepción puede alterar la expresión de genes clave como *BDNF, PEG3, Drd2* y *Cdkn1a*, lo que se traduce en fenotipos conductuales alterados en la descendencia[7,9,28,35]. Si bien estos modelos permiten controlar rigurosamente las variables y estudiar los efectos intergeneracionales que impli-

can una exposición directa que afecta al embrión y los efectos transgeneracionales caracterizados por su persistencia en generaciones no expuestas[7,40], su aplicabilidad en humanos se ve limitada por la escasez de ensayos clínicos y por la dificultad para aislar las contribuciones paternas frente a factores maternos, ambientales y socioeconómicos en los estudios epidemiológicos. Además, aún no se ha esclarecido si estas alteraciones epigenéticas son dosis-dependientes o si presentan un efecto acumulativo entre generaciones.

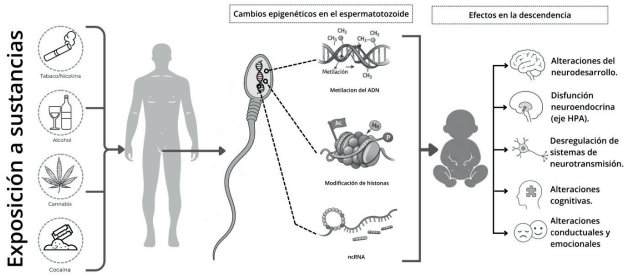


Figura 1. Exposición paterna a sustancias psicoactivas y su asociación con modificaciones epigenéticas en los espermatozoides y en la descendencia.

Otras limitaciones importantes incluyen la alta heterogeneidad metodológica entre los estudios, con variaciones en el tipo de sustancia, la dosis, la duración y el momento de la exposición, así como en los modelos experimentales y en los métodos de evaluación epigenética. A esto se suma que el consumo en la vida real suele implicar policonsumo, por lo que los efectos aditivos o sinérgicos siguen siendo poco explorados. Esta variabilidad dificulta la comparación de resultados y la identificación de patrones consistentes. Adicionalmente, muchos estudios presentan tamaños de muestra reducidos y periodos de seguimiento limitados, lo que restringe la evaluación de efectos a largo plazo. El énfasis predominante en mecanismos moleculares, sin una correlación clara con desenlaces clínicos o funcionales, limita la aplicabilidad, lo que resalta la necesidad de estandarizar y fortalecer los diseños.

En el contexto mexicano, esta situación adquiere especial relevancia debido a la elevada prevalencia y el inicio temprano del consumo de sustancias, especialmente en varones de entre 18 y 35 años, un grupo que se encuentra en edad reproductiva crítica[13]. Esta tendencia convierte al padre en un vector clave de transmisión epigenética. No obstante, la mayoría de los estudios no analiza si las consecuencias epigenéticas difieren según el sexo de la descendencia, lo que constituye una importante limitación para comprender plenamente el impacto. En entidades con alta incidencia, como Puebla, este fenómeno podría estar contribuyendo al aumento progresivo de los trastornos del neurodesarrollo en la infancia[15].

Estos hallazgos plantean la necesidad de replantear el enfoque tradicional de la salud reproductiva, reconociendo el papel del padre como agente activo en la herencia epigenética. Las estrategias médicas preventivas deben incluir al varón en edad fértil, fomentar estilos de vida saludables y considerar los factores epigenéticos como elementos clave en una política integral de salud pública con enfoque transgeneracional.

CONCLUSIONES

El consumo de sustancias psicoactivas por parte del padre antes de la concepción constituye un factor de riesgo subestimado para la salud neuropsiquiátrica de la descendencia. La evidencia preclínica, particularmente en modelos murinos, sugiere que estas exposiciones pueden inducir modificaciones epigenéticas heredables en los espermatozoides, con el potencial de alterar la expresión de genes relacionados con la neurogénesis, la plasticidad sináptica y la regulación del comportamiento. Estas alteraciones se han asociado con posibles efectos en la fertilidad masculina y con una mayor susceptibilidad a trastornos del neurodesarrollo, como TDAH y TEA, así como una potencial predisposición al consumo de sustancias en generaciones subsecuentes.

Aunque la evidencia clínica en humanos es aún limitada, estos hallazgos son relevantes para la salud pública, particularmente en contextos como México y Puebla, donde el consumo de sustancias en población joven se mantiene en aumento. En este sentido, se requieren estudios clínicos y multidisciplinarios que integren variables biológicas y sociales para comprender mejor el impacto del estilo de vida paterno en la programación neurobiológica de la descendencia.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad de la Salud del Estado de Puebla (USEP) por su apoyo y respaldo en la presentación de este trabajo.

Financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Protección de personas y animales

Los autores declaran que, para esta investigación, no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética

El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de la inteligencia artificial

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito. Se empleó el gestor bibliográfico Paperpile exclusivamente para la organización y el formateo de las referencias, que fueron revisadas manualmente al final para asegurar su precisión.

Contribución de Autoría (CRediT)

Oscar Tecpa Hernández: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Recursos, Software, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Alondra Elizabeth Pérez Tlapa: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Recursos, Software, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Yessica Ibelith Cosme Herrera: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Administración del proyecto, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

María Evelina Torres García: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Captación de fondos, Investigación, Metodología, Administración del proyecto, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

REFERENCIAS

Secretaría de Salud. El consumo de drogas en México. Secretaría de Salud. [Internet] 2025 [citado en Junio de 2025]. Disponible en: https://salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/CDM.html

Medina-Mora María Elena, Real Tania, Villatoro Jorge, Natera Guillermina. Las drogas y la salud pública: ¿hacia dónde vamos?. Salud Pública Méx [Internet]. 2013 [citado en Junio de 2025]; 55 (1): 67-73. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000100010&lng=es.

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Sistema de Control de Encuestas - Repositorio. ENSANUT [Internet]. 2025 [citado en Junio de 2025] Disponible en: https://encuestas.insp.mx/repositorio/encuestas/ENCODAT2025/index.php

Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco. ENCODAT. [Internet] 2025 [citado en Enero de 2026]. Disponible en: https://www.gob.mx/conasama/documentos/encuesta-nacional-de-consumo-de-drogas-alcohol-y-tabaco-encodat-2025?state=published

Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones. Informes Anuales del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones. SISVEA [Internet] 2023 [citado en Junio de 2025]. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/info_sisvea/informes_sisvea_2023.pdf

Soubry A, Hoyo C, Jirtle RL, Murphy SK. A paternal environmental legacy: Evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. BioEssays. 2014; 36(4):359–71. doi: https://doi.org/10.1002/bies.201300113

Baratta AM, Rathod RS, Plasil SL, Seth A, Homanics GE. Exposure to drugs of abuse induce effects that persist across generations. Int Rev Neurobiol. 2020; 30:217–77. doi: https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.08.003

Bohnsack JP, Pandey SC. Histone modifications, DNA methylation, and the epigenetic code of alcohol use disorder. Int Rev Neurobiol. 2021; 156:1–62. doi: https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.08.005

Nieto SJ, Harding MJ, Nielsen DA, Kosten TA. Paternal alcohol exposure has task- and sex-dependent behavioral effect in offspring. Alcohol Clin Exp Res. 2022; 46(12):2191–202. doi: https://doi.org/10.1111/acer.14964

Nieto SJ, Haile CN, Quave CB, Harding MJ, Nielsen DA, Meisch RA, Kosten TA. Paternal alcohol exposure reduces acquisition of operant alcohol self-administration and affects Bdnf DNA methylation in male and female offspring. Addict Biol. 2021; 21(1). doi: https://doi.org/10.1111/adb.13078

Schrott R, Murphy SK, Modliszewski JL, King DE, Hill B, Itchon-Ramos N, Raburn D, Price T, Levin ED, Vandrey R, Corcoran DL, Kollins SH, Mitchell JT. Refraining from use diminishes cannabis-associated epigenetic changes in human sperm. Enviro Epigenet. 2021; 7(1). doi: https://doi.org/10.1093/eep/dvab009

Swinford-Jackson SE, Fant B, Wimmer ME, Chan D, Knouse MC, Sarmiento M, Thomas AS, Huffman PJ, Mankame S, Worobey SJ, Pierce RC. Cocaine-Induced Changes in Sperm Cdkn1a Methylation Are Associated with Cocaine Resistance in Male Offspring. J Neurosci. 2022; 42(14):2905–16. doi: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3172-20.2022

Schrott R, Rajavel M, Acharya K, Huang Z, Acharya C, Hawkey A,Pippen E, Lyerly HK, Levin ED, Murphy SK. Sperm DNA methylation altered by THC and nicotine: Vulnerability of neurodevelopmental genes with bivalent chromatin. Sci Rep. 2020; 10(1). doi: https://doi.org/10.1038/s41598-020-72783-0

Holloway ZR, Hawkey AB, Pippin E, White H, Wells C, Kenou B, Rezvani AH, Murphy SK, Levin ED. Paternal factors in neurodevelopmental toxicology: THC exposure of male rats causes long-lasting neurobehavioral effects in their offspring. Neurotoxicol. 2020; 78:57–63. doi: https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.01.009

Schrott R, Greeson KW, King D, Crow KMS, Easley CA, Murphy SK. Cannabis alters DNA methylation at maternally imprinted and autism candidate genes in spermatogenic cells. Syst Biol Reprod Med. 2022; 68(5–6):357–69. doi: https://doi.org/10.1080/19396368.2022.2073292

Leisegang K, Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility? Rev Int Androl. 2020; 53(1). doi: https://doi.org/10.1111/and.13595

Wang H, Liu J, Gao J, Yan W, Rehan VK. Perinatal exposure to nicotine alters sperm RNA profiles in rats. Front Endocrinol. 2022; 13. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.893863

Dulman RS, Wandling GM, Pandey SC. Epigenetic mechanisms underlying pathobiology of alcohol use disorder. Curr Pathobiol Rep. 2020; 8(3):61–73. doi: https://doi.org/10.1007/s40139-020-00210-0

Longley MJ, Lee J, Jung J, Lohoff FW. Epigenetics of alcohol use disorder—A review of recent advances in DNA methylation profiling. Addict Biol. 2021; 26(6). doi: https://doi.org/10.1111/adb.13006

Ciafrè S, Ferraguti G, Greco A, Polimeni A, Ralli M, Ceci FM, Ceccanti M, Fiore M. Alcohol as an early life stressor: Epigenetics, metabolic, neuroendocrine and neurobehavioral implications. Neurosci Biobehav Rev. 2020; 118:654–68. doi: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.018

Heidari N, Hajikarim-Hamedani A, Heidari A, Ghane Y, Ashabi G, Zarrindast MR, Sadat-Shirazi MS. Alcohol: Epigenome alteration and inter/transgenerational effect. Alcohol. 2024; 117:27–41. doi: https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2024.03.008

Akhatova A, Jones C, Coward K, Yeste M. How do lifestyle and environmental factors influence the sperm epigenome? Effects on sperm fertilising ability, embryo development, and offspring health. Clin Epigenetics. 2025; 17(7). doi: https://doi.org/10.1186/s13148-025-01815-1

Rice RC, Gil DV, Baratta AM, Frawley RR, Hill SY, Farris SP, Homanics GE. Inter- and transgenerational heritability of preconception chronic stress or alcohol exposure: Translational outcomes in brain and behavior. Neurobiol Stress. 2023; 29:100603. doi: https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100603

Al Aboud NM, Tupper C, Jialal I. Genetics, epigenetic mechanism [Internet]. StatPearls. 2023 [citado en Junio de 2025]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532999/

Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. Heredity. 2010; 105(1):4–13. doi: https://doi.org/10.1038/hdy.2010.54

Jarczak J, Miszczak M, Radwanska K. Is DNA methylation in the brain a mechanism of alcohol use disorder? Front Behav Neurosci. 2023; 17. doi: https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.957203

Wu L, Zhang Y, Ren J. Epigenetic modification in alcohol use disorder and alcoholic cardiomyopathy: From pathophysiology to therapeutic opportunities. Metabolism 2021; 125:154909. doi: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154909

Zeid D, Gould TJ. Impact of nicotine, alcohol, and cocaine exposure on germline integrity and epigenome. Neuropharmacology. 2020; 173:108127. doi: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108127

MacKenzie A, Hay EA, McEwan AR. Context-dependant enhancers as a reservoir of functional polymorphisms and epigenetic markers linked to alcohol use disorders and comorbidities. Addict Neurosci. 2022; 2:100014. doi: https://doi.org/10.1016/j.addicn.2022.100014

Zhang Y, Sun Z, Jia J, Du T, Zhang N, Tang Y, Fang Y, Fang D. Overview of histone modification. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2021 [citado en Junio de 2025]; 1283:1-16. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-15-8104-5_1

Pabarja A, Hakemi SG, Musanejad E, Ezzatabadipour M, Nematollahi-Mahani SN, Afgar A, Afarinesh MR, Haghpanah T. Genetic and epigenetic modifications of F1 offspring's sperm cells following in utero and lactational combined exposure to nicotine and ethanol. Sci Rep. 2021; 11(1). doi: https://doi.org/10.1038/s41598-021-91739-6

Dali O, Muriel-Muriel JA, Vargas-Baco A, Tevosian S, Zubcevic J, Smagulova F, Hayward LF. Prenatal nicotine exposure leads to epigenetic alterations in peripheral nervous system signaling genes in the testis of the rat. Epigenetics Chromatin . 2024; 17(1). doi: https://doi.org/10.1186/s13072-024-00539-5

Zucchi A, Innocenzi E, Onorato A, Dolci S, Colopi A, Balistreri CR, et al. Prenatal exposure to CB2 receptors agonist differentially impacts male and female germ cells via histone modification. Mech Ageing Dev. 2023; 213:111840. doi: https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111840

Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. Hum Mol Genet. 2006; 15(suppl_1):R17-29. doi: https://doi.org/10.1093/hmg/ddl046

Ajayi AF, Oyovwi MO, Olatinwo G, Phillips AO. Unfolding the complexity of epigenetics in male reproductive aging: a review of therapeutic implications. Mol Biol Rep. 2024; 51(1). doi: https://doi.org/10.1007/s11033-024-09823-9

Di Fazio A, Gullerova M. An old friend with a new face: tRNA-derived small RNAs with big regulatory potential in cancer biology. Br J Cancer. 2023; 128(9):1625-35. doi: https://doi.org/10.1038/s41416-023-02191-4

Van Wolfswinkel JC. Insights in piRNA targeting rules. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2023; 15(1):e1811. doi: https://doi.org/10.1002/wrna.1811

Naeli P, Winter T, Hackett AP, Alboushi L, Jafarnejad SM. The intricate balance between microRNA-induced mRNA decay and translational repression. FEBS J. 2022; 290(10):2508-24. doi: https://doi.org/10.1111/febs.16422

Bedi Y, Chang RC, Gibbs R, Clement TM, Golding MC. Alterations in sperm-inherited noncoding RNAs associate with late-term fetal growth restriction induced by preconception paternal alcohol use. Reprod Toxicol. 2019; 87:11–20. doi: https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.04.006

Karatayev O, Collier AD, Targoff SR, Leibowitz SF. Neurological disorders induced by drug use: Effects of adolescent and embryonic drug exposure on behavioral neurodevelopment. Int J Mol Sci. 2024; 25(15):8341. doi: https://doi.org/10.3390/ijms25158341

Schrott R, Modliszewski JL, Hawkey AB, Grenier C, Holloway Z, Evans J,Pippen E, Corcoran DL, Levin ED, Murphy SK. Sperm DNA methylation alterations from cannabis extract exposure are evident in offspring. Epigenetics Chromatin. 2022; 15(33). doi: https://doi.org/10.1186/s13072-022-00466-3

Bake S, Rouzer SK, Mavuri S, Miranda RC, Mahnke AH. The interaction of genetic sex and prenatal alcohol exposure on health across the lifespan. Front Neuroendocrinol. 2023;71:101103. doi: https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101103

Tesarik J. Lifestyle and environmental factors affecting male fertility, individual predisposition, prevention, and intervention. Int J Mol Sci. 2025; 26(6):2797. doi: https://doi.org/10.3390/ijms26062797

Gursky ZH, Savage LM, Klintsova AY. Executive functioning-specific behavioral impairments in a rat model of human third trimester binge drinking implicate prefrontal-thalamo-hippocampal circuitry in Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Behav Brain Res. 2021; 405:113208. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113208

Bedi YS, Wang H, Thomas KN, Basel A, Prunier J, Robert C, Golding MC. Alcohol induced increases in sperm Histone H3 lysine 4 trimethylation correlate with increased placental CTCF occupancy and altered developmental programming. Sci Rep . 2022; 12(1). doi: https://doi.org/10.1038/s41598-022-12188-3

Zhang W, Li M, Sun F, Xu X, Zhang Z, Liu J, Sun X, Zhang A, Shen Y, Xu J, Miao M, Wu B, Yuan Y, Huang X, Shi H, Du J. Association of sperm methylation at LINE-1, four candidate genes, and Nicotine/Alcohol exposure with the risk of infertility. Front Genet. 2019;10. doi: https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01001

Ross JA, Levy S. The impact of cannabis use on adolescent neurodevelopment and clinical outcomes amidst changing state policies. Clin Ther. 2023; 45(6):535–40. doi: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.03.009

Krebs M o., Demars F, Frajerman A, Kebir O, Jay T. Cannabis et neurodéveloppement. Bull Acad Natl Med. 2020; 204(6):561–9. doi: https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.04.002

Kelly C, Castellanos FX, Tomaselli O, Lisdahl K, Tamm L, Jernigan T,Newman E, Epstein JN, Molina BS, Greenhill LL, Potkin SG, Hinshaw S, Swanson JM; MTA Neuroimaging Group. Distinct effects of childhood ADHD and cannabis use on brain functional architecture in young adults. Neuroimage Clin. 2016; 13:188–200. doi: https://doi.org/ https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.09.012

Buontempo S, Laise P, Hughes JM, Trattaro S, Das V, Rencurel C, Testa G. EZH2-Mediated H3K27ME3 targets transcriptional circuits of neuronal differentiation. Front Neurosci. 2022; 16. doi: https://doi.org/10.3389/fnins.2022.814144

González B, Gancedo SN, Garazatua SJ, Roldán E, Vitullo AD, González CR. Dopamine receptor D1 contributes to cocaine epigenetic reprogramming of histone modifications in male germ cells. Front Cell Dev Biol. 2020; 8. doi: https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00216

Rudibaugh TT, Stuppy SR, Keung AJ. Reactive oxygen species mediate transcriptional responses to dopamine and cocaine in human cerebral organoids. Int J Mol Sci. 2023; 24(22):16474. doi: https://doi.org/10.3390/ijms242216474

Rosati L, Chianese T, Mileo A, De Falco M, Capaldo A. Cocaine Effects on Reproductive Behavior and Fertility: An Overview. Vet Sci. 2023; 10(8):484. doi: https://doi.org/10.3390/vetsci10080484

DOI: https://doi.org/10.62954/1ck0q355 Revista Mexicana de Investigación Médica Número 5 Mayo-Octubre pp 24-31
Recepción: 16/11/2025
Aceptado: 12/05/2026
Publicado en línea: 02/07/2026

ARTÍCULO DE REVISIÓN

MODIFICACIONES GENÉTICAS Y GENES OBJETIVO EN ÓRGANOS PORCINOS PARA XENOTRASPLANTES

UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

GENETIC MODIFICATIONS AND TARGET GENES IN PORCINE ORGANS FOR XENOTRANSPLANTATION: A SYSTEMATIC REVIEW

José Armando Méndez Pérez[a]*, Guillermo Alvarez Silva[a], Helen López Hernández[a], Aranza Jiménez Sánchez[a].

[a] Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP)
Calle 13 Sur N°. 2702, Colonia Los Volcanes, C.P. 72410, Puebla, Puebla, México.

Autor de Correspondencia:mp202339396@alm.buap.mx

RESUMEN

La creciente demanda de órganos viables para trasplante ha superado la oferta disponible, generando una crisis sanitaria mundial. Ante este panorama, el xenotrasplante de órganos porcinos a humanos surge como una alternativa prometedora, aunque enfrenta importantes barreras inmunológicas. El objetivo de este estudio consistió en identificar y analizar las modificaciones genéticas más relevantes aplicadas a órganos porcinos para su uso en xenotrasplantes, con énfasis en estudios publicados entre 2022 y 2025. Se realizó una revisión sistemática siguiendo la metodología PRISMA 2020, consultando bases de datos como PubMed, SpringerLink y ScienceDirect. Se incluyeron doce estudios que cumplían con los criterios de inclusión. Los resultados demostraron que las modificaciones más comunes incluyen la eliminación de genes inmunogénicos como *GGTA1*, *CMAH* y *B4GALNT2*, así como la inserción de genes humanos como *CD46*, *CD55*, *hTBM* y *CD47*, mediante técnicas como CRISPR/Cas9 y clonación somática. Se reportaron trasplantes exitosos de riñón, corazón e hígado en humanos fallecidos y vivos, con tiempos de funcionalidad que oscilaron entre 2 y 49 días, sin rechazo hiperagudo. No obstante, persisten desafíos como la reactivación viral y el riesgo de rechazo crónico. Las modificaciones genéticas en órganos porcinos han permitido avances significativos hacia la viabilidad clínica del xenotrasplante, aunque se requieren estudios a largo plazo que aborden aspectos inmunológicos, éticos y de bioseguridad.

Palabras clave: *xenotrasplante, edición genética, CRISPR-Cas9, órganos porcinos, genes inmunogénicos, transgénesis*

ABSTRACT

The growing demand for viable organs for transplantation has surpassed the available supply, leading to a global healthcare crisis. In this context, pig-to-human xenotransplantation has emerged as a promising alternative, although it still faces significant immunological barriers. This review aimed to identify the most relevant genetic modifications applied to porcine organs intended for xenotransplantation, with a focus on studies published between 2022 and 2025. A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in databases such as PubMed, SpringerLink, and ScienceDirect. A total of twelve studies that met the inclusion criteria were selected. The most frequent genetic modifications involved the knockout of immunogenic genes such as *GGTA1*, *CMAH*, and *B4GALNT2*, and the insertion of human transgenes like *CD46*, *CD55*, *hTBM*, and *CD47*, using techniques such as CRISPR/Cas9 and somatic cell nuclear transfer. Successful kidney, heart, and liver xenotransplantations were reported in both deceased and living human recipients, with graft function durations ranging from 2 to 49 days and no evidence of hyperacute rejection. Nevertheless, challenges such as viral reactivation and chronic rejection remain. Genetic engineering of porcine organs has led to significant progress toward the clinical viability of xenotransplantation. However, long-term studies addressing immunological, ethical, and biosafety concerns are still needed.

Keywords: *Xenotransplantation; Genetic editing; CRISPR-Cas9; Porcine organs; Immunogenic genes; Transgenesis*

INTRODUCCIÓN

En la medicina moderna el trasplante de órganos es una de las intervenciones médicas más exitosas y transformadoras, salvando miles de vidas cada año.[1,2] Sin embargo, la disponibilidad de órganos humanos se ve sobrepasada por la creciente demanda de órganos humanos viables, generando una crisis global de escasez de donantes.[3-5] En este contexto, el xenotrasplante, definido como la transferencia de órganos, tejidos o células entre especies diferentes, se posiciona como una alternativa prometedora.[6-8] De esta manera los cerdos se han identificado como la especie donante ideal debido a sus múltiples características genéticas y fisiológicas similares a las del humano, así como su rápido crecimiento, prolificidad y la posibilidad de realizar modificaciones en su genoma.[9-12]

Esta obra está bajo Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

No obstante, el xenotrasplante implica un obstáculo que debe superarse para llegar a la aplicación clínica, dicho obstáculo es la fuerte respuesta inmunológica que produce el órgano donado en el receptor humano. El sistema inmunitario detecta como extrañas las células del órgano porcino y desencadena un rechazo hiperagudo en cuestión de minutos u horas.[13-15] Este rechazo está mediado por anticuerpos preexistentes que reconocen inmunógenos específicos presentes en las células del cerdo, como α-Gal, Neu5Gc y antígenos del tipo SDa.[16-18] Sumado a lo anterior, ciertas diferencias fisiológicas en las vías de coagulación, inflamación y regulación inmunológica entre humanos y cerdos, contribuyen a la disfunción rápida del tejido trasplantado.[10,19-21]

Los xenotrasplantes presentan dificultades que con la aparición de la ingeniería genética pueden ser resueltas. El desarrollo de herramientas como CRISPR/Cas9, edición de bases y clonación somática ha permitido realizar diversas modificaciones genéticas en cerdos que eliminan inmunógenos así como la expresión de genes humanos para favorecer la tolerancia inmune.[22-24] Por ejemplo, la eliminación simultánea de los genes porcinos *GGTA1*, *CMAH* y *B4GALNT2*, junto con la integración de genes humanos como *CD46*, *CD55*, *hTBM* y *CD47*, que regulan la coagulación así como un mejor control de la respuesta inmune ha demostrado reducir significativamente el riesgo de rechazo inmediato y mejorar la sobrevida del órgano trasplantado.[3,25-28]

En los últimos tres años se han realizado los primeros estudios preclínicos en humanos fallecidos (muerte cerebral) y al menos un trasplante experimental en un paciente vivo, generando nuevas oportunidades de investigación y mejora en el área.[29-31] Estos avances no sólo han demostrado la funcionalidad temporal de corazones, riñones e hígados porcinos en humanos, sino que también han evidenciado nuevos desafíos como la reactivación viral, la aparición de eventos adversos inmunológicos y la necesidad de estrategias más seguras de edición genética.[32-35]

En este contexto, nuestro objetivo consistió en identificar y describir los estudios más recientes sobre modificaciones genéticas aplicadas a órganos porcinos para xenotrasplante, con especial énfasis en la evidencia generada entre 2022 y 2025. Se abordaron las estrategias de edición empleadas, los órganos implicados, los genes objetivos y los resultados funcionales observados. Se analizó la literatura científica existente mediante una revisión sistemática basada en la metodología PRISMA 2020[36-38] con el fin de sintetizar la evidencia actual y facilitar la comprensión de los avances recientes en este campo.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Se elaboró una revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo los estatutos establecidos en Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA).[36] Las preguntas de investigación se definieron para responder al objetivo de la investigación presente: ¿Cuáles son las modificaciones y técnicas clave aplicadas a genes en órganos porcinos para prevenir el rechazo inmunológico en xenotrasplantes hacia humanos?

El objetivo de esta revisión permitió identificar y describir las técnicas de edición genética y los genes objetivo en tejidos porcinos utilizados en el xenotrasplante a humanos.

Estrategia de búsqueda: como primer paso se llevó a cabo una búsqueda de artículos científicos en bases de datos como PubMed, SpringerLink y ScienceDirect . Esta búsqueda se realizó en inglés, utilizando palabras clave como: «Xenotransplantation», «Pig», «Genetic modification» y «gene editing». Las palabras clave utilizadas se mezclaron a manera de operadores booleanos y se utilizaron términos MESH.

En la base de datos PubMed (MEDLINE) la mezcla de palabras fue «Xenotransplantation» (MeSH) AND «Pig» (MeSH), «Genetic modification» AND «Pig» (MeSH) AND «Xenotransplantation». Por otro lado en el buscador SpringerLink las ecuaciones de búsqueda fueron «Xenotransplantation» AND «Pig» y «Xenotransplantation» AND «Pig» AND «Genetic modification». Finalmente, en ScienceDirect se utilizó la ecuación «Xenotransplantation» AND «Pig» AND «Genetic modification».

Criterios de inclusión y exclusión: los criterios de elegibilidad se determinaron desde el inicio. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (I) artículos científicos publicados entre 2022 a 2025; (II) estudios escritos en idioma inglés; (III) estudios que establecieran como eje central la modificación de genes porcinos así como sus técnicas de edición para el xenotrasplante de órganos a humanos; (IV) estudios de tipo transversales, longitudinales, casos y controles en adultos humanos, sin restricción del tamaño de la muestra y ubicación geográfica, así como estudios experimentales en animales o tejidos humanos. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron: (I) artículos científicos publicados antes de 2022; (II) estudios escritos en un idioma diferente al inglés; (III) artículos enfocados a modificaciones genéticas en modelos animales diferentes al porcino; (IV) artículos que abordaron el trasplante de órganos a receptores no humanos.

Extracción de datos: los datos se categorizaron en órgano objetivo, resultados principales, modificaciones genéticas aplicadas, técnicas genéticas utilizadas y el tipo de estudio (preclínico o molecular *in vitro)*.

Análisis de los datos: en el presente estudio se realizó un análisis cualitativo de tipo descriptivo de los artículos de investigación que cumplieron criterios de elegibilidad. La información fue organizada en categorías previamente definidas, incluyendo el órgano trasplantado, tipo de estudio, modificaciones genéticas aplicadas y técnicas de edición genética utilizadas. La extracción de datos se efectuó por los cuatro autores mediante una matriz de síntesis. El análisis tuvo la finalidad de identificar patrones y tendencias en las estrategias de modificación genética, sin realizar comparaciones estadísticas ni metaanálisis. Cualquier discrepancia se resolvió mediante discusión y consenso entre los autores. Los resultados se presentan mediante síntesis narrativa y apoyo en tablas y figuras.

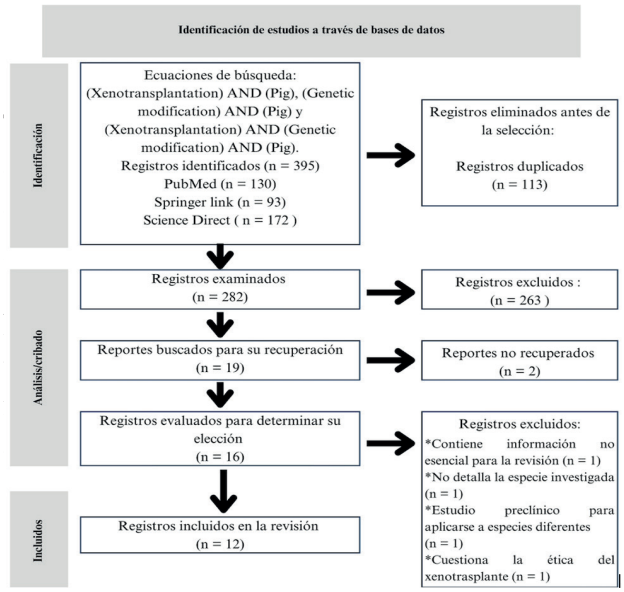


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 de la selección de estudios sobre modificaciones genéticas en xenotrasplante porcino.

Hasta el momento las modificaciones genéticas aplicadas a los órganos porcinos para hacer posible el xenotrasplante son de gran relevancia, motivando el estudio científico de los múltiples genes modificables para facilitar la aceptación por parte del sistema inmune humano. Los genes así como las técnicas de ingeniería molecular usadas se resumen en la Tabla I y la Figura 2.

Tabla I. Resultados de las ediciones genéticas y las técnicas de edición empleadas para xenotrasplante.

AUTORES	ÓRGANO OBJETIVO	RESULTADOS PRINCIPALES	MODIFICACIONES GENÉTICAS APLICADAS	TÉCNICAS GENÉTICAS UTILIZADAS	TIPO DE ESTUDIO
Griffith et al. (NEJM, 2022)[39]	Corazón	Trasplante de corazón porcino con 10 ediciones en humano vivo; función hasta el día 49 sin rechazo agudo, posterior inicio de edema miocárdico grave, hipertrofia ventricular pero sin evidencia de rechazo hiperagudo o trombosis.	10 genes modificados: KO de GGTA1, CMAH y B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, hTBM, hCD47, hHO-1 y hEPCR).	CRISPR/Cas9 en célula somática porcina + Clonación somática	Clínico en humano vivo
Wang et al. (Innovation, 2022)[40]	Corazón	Corazón porcino trasplantado a humano fallecido (muerte cerebral), funcionó 72 h. Sin rechazo hiperagudo ni eventos trombóticos así como adecuada hemodinámica.	KO de GGTA1, CMAH y B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, CD47, hTBM y EPCR).	CRISPR/Cas9 + Transferencia nuclear	Preclínico (Humano fallecido)
Porrett et al. (Am J Transplant, 2022)[41]	Riñón	Trasplante de riñón porcino modificado a humano fallecido, mostró buena producción de orina así como perfusión mantenida y buena estabilidad hemodinámica. Sin rechazo agudo.	KO de GGTA1, CMAH, B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, CD47 y hTBM)	CRISPR/Cas9 en célula fetal porcina+ clonación somática	Preclínico (Humano fallecido)
Wang Y et al. (Cell Rep Med, 2024)[42]	Riñón	Riñones de minipigs con ediciones genéticas fueron trasplantados en cadáveres humanos, logrando buena función urinaria por dos días sin rechazo agudo.	KO de GGTA1, CMAH, B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55 y hTBM)	CRISPR/Cas9 + clonación somática	Preclínico (humano fallecido)
Loupy et al. (Lancet, 2023)[43]	Riñón	Se trasplantaron riñones de cerdo a humanos con muerte cerebral y se caracterizó la respuesta inmune con un enfoque multimodal. Se observó activación endotelial, infiltrado de células inmunes, deposición de complemento, pero sin rechazo hiperagudo en las primeras 72 h.	KO de GGTA1, CMAH, B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46 y hTBM)	CRISPR/Cas9 + vectores de transgénesis para la expresión humana.	Preclínico (humano fallecido)
Tao et al. (Nature, 2025)[44]	Hígado	Trasplante de hígado porcino a humano fallecido (muerte cerebral) que recibió monitoreo funcional hasta diez días posteriores al trasplante, periodo en el que el hígado funcionó adecuadamente sin evidencia de trombosis o disfunción aguda.	KO de GGTA1, CMAH y B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, hTM y hCD47)	CRISPR/Cas9 + clonación + validación proteómica	Preclínico (Humano fallecido)
Saito S et al. (Surg Today, 2024)[45]	Corazón	Planeación de trasplante cardíaco con diez modificaciones genéticas, describe las preparaciones técnicas y científicas para iniciar xenotrasplantes en Japón, detallando las técnicas quirúrgicas y modificaciones genéticas.	KO: GGTA1, CMAH y B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, CD47, hTBM, EPCR, HO-1, CD39)	CRISPR/Cas9	Preclínico (humano fallecido)
Pan W et al. (Cell Rep Med, 2024)[46]	Riñón	Trasplante de riñón genéticamente editado, en resultado se obtuvo producción de orina y función filtrante durante 60 horas en humano fallecido. No hubo signos de rechazo hiperagudo.	KO de GGTA1, CMAH + transgenes humanos (CD46, CD55 y hTBM)	CRISPR/Cas9 + clonación nuclear.	Preclínico (humano fallecido)
Montgomery RA et al. (NEJM, 2022)[47]	Riñón	Injerto renal porcino funcional en dos humanos fallecidos. Ambos injertos funcionaron por más de 50 horas. Es de importancia la ausencia de rechazo inmediato.	KO de GGTA1, CMAH, B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46 y CD55)	CRISPR/Cas9 con validación inmunohistoquímica y PCR.	Preclínico (humano fallecido)
Moazami N et al. (Nat Med, 2023)[48]	Corazón	Dos trasplantes de corazón porcino en humanos fallecidos. Se observó conservación de la función cardíaca durante 66 horas sin rechazo.	KO de GGTA1, CMAH, B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, hTBM, CD47, EPCR, HO-1 y CD39)	CRISPR/Cas9 y validación por RT-PCR y proteómica.	Preclínico (humano fallecido)
Kawai T et al. (N Engl J Med, 2025)[49]	Riñón	Trasplante renal en humano vivo. El receptor recibió un riñón porcino con 69 ediciones génicas. El riñón mantuvo su función glomerular sin rechazo así como eliminación de creatinina y diuresis sostenida.	69 ediciones: KO de inmunógenos (GGTA1, CMAH, B4GALNT2) + eliminación de PERVs + transgenes humanos (CD46, CD55, CD47, hTBM, HO-1 y EPCR)	CRISPR/Cas9, edición de bases, clonación por transferencia nuclear.	Clínico (humano vivo)
Beyer MC et al. (Artif Organs, 2025)[50]	Riñón	Tercer xenotrasplante renal en humano vivo; función renal inicial positiva sin rechazo hiperagudo.	KO de GGTA1, CMAH y B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, CD47 y hTBM)	CRISPR/Cas9 en línea celular + clonación	Clínico (humano vivo)

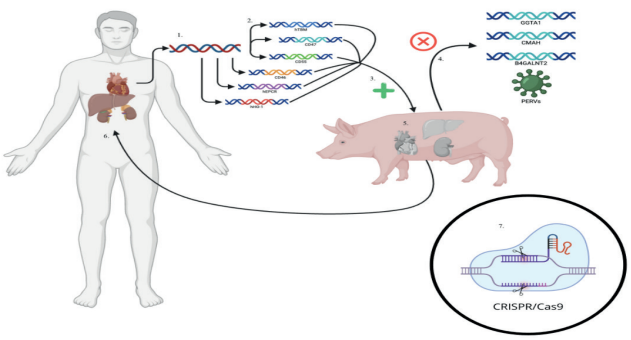


Figura 2. Esquema de los principales genes objetivos en la edición genética y el principal mecanismo de edición usado. 1. Material genético del ser humano, 2. Principales genes humanos involucrados en la edición genética, 3. Los genes humanos se adicionan al material genético en los órganos de cerdo, 4. Principales genes porcinos eliminados (KO), se adiciona la eliminación de los PERVs, 5. Finalmente los órganos con los genes porcinos eliminados y los humanos añadidos son trasplantados al ser humano (6) 7. CRISPR/Cas9 como la principal técnica de edición genética utilizada para la deleción o adición de genes.

Figura creada con BioRender.com

DISCUSIÓN

Los avances recientes en xenotrasplante representan un paso significativo hacia la viabilidad clínica de órganos porcinos como respuesta a la creciente escasez de donantes humanos. Los doce estudios seleccionados en esta revisión sistemática, todos publicados entre 2022 y 2025, reflejan un esfuerzo sostenido en el desarrollo de técnicas de edición genética, validación preclínica y aplicación experimental en humanos, marcando una transición tangible del laboratorio hacia el entorno clínico.

En la síntesis narrativa de los artículos analizados se evidencia una tendencia a la estandarización de ciertas modificaciones genéticas. La eliminación de los genes porcinos *GGTA1*, *CMAH* y *B4GALNT2* fue una constante en al menos once de los doce estudios incluidos.[39-45,47-50] Estas deleciones buscan evitar el rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos humanos naturales dirigidos contra antígenos porcinos como α-Gal, Neu5Gc y SDa. Paralelamente, la incorporación de transgenes humanos como *CD46*, *CD55*, *CD47* y *hTBM* fue recurrente en múltiples estudios,[39-50] con el propósito de regular la vía del complemento, inhibir la fagocitosis por macrófagos humanos y reducir el riesgo de trombosis postoperatoria por las diferencias en la fisiología de la coagulación entre ambas especies.

Referente a las técnicas de edición genética utilizadas, el método predominante fue la edición por CRISPR/Cas9, usado tanto para deleciones dirigidas como para la inserción de transgenes.[39-50] En los estudios de Kawai, CRISPR/Cas9 fue también utilizada para eliminar múltiples copias de retrovirus endógenos porcinos (PERVs), logrando eliminar la posibilidad de transmisión zoonótica, uno de los principales desafíos bioéticos del xenotrasplante.[49] Además, técnicas complementarias como la clonación somática por transferencia nuclear (SCNT) permitieron generar cerdos genéticamente modificados con múltiples ediciones de forma eficiente.[39-42,44,46,49,50]

Respecto a los órganos trasplantados, el riñón fue el más estudiado, con siete investigaciones centradas en su trasplante y evaluación funcional, tanto en humanos fallecidos como en vivos.[41-43,46,47,49,50] La función renal se evidenció por la producción sostenida de orina (más de cincuenta horas en promedio) y una adecuada perfusión del injerto, sin signos de rechazo hiperagudo, lo cual aporta evidencia preliminar a favor de las ediciones genéticas aplicadas como las estrategias de inmunomodulación. En segundo lugar, el corazón porcino fue evaluado en cuatro estudios,[39,40,45,48] destacando el caso clínico de Griffith et al., donde un paciente sobrevivió 49 días con un injerto funcional.[39] Finalmente, el estudio de Dong *et al*. documentó un trasplante hepático en un humano fallecido, con función activa durante diez días sin eventos trombóticos, lo cual sugiere la viabilidad temporal del injerto hepático porcino.[44]

A pesar de estos logros, persisten desafíos significativos. Las limitaciones en el control

absoluto de la respuesta inmunológica adaptativa demuestran que la barrera inmunológica no ha sido completamente superada. Además, el seguimiento limitado en la mayoría de los estudios —debido en parte a su naturaleza preclínica o de corto plazo— impide evaluar plenamente riesgos a largo plazo como el rechazo crónico, la fibrosis progresiva del injerto o la aparición de eventos autoinmunes. Todo ello subraya la necesidad de continuar con investigaciones clínicas rigurosas que permitan evaluar la seguridad, eficacia y sostenibilidad del xenotrasplante en la práctica médica.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de modificaciones genéticas en órganos porcinos representa un avance significativo en la búsqueda de soluciones frente a la escasez mundial de órganos para trasplante. Con la ayuda de técnicas como CRISPR/Cas9 y la clonación somática, se ha logrado reducir el riesgo de rechazo hiperagudo mediante la eliminación de genes inmunogénicos y la incorporación de transgenes humanos que favorecen la tolerancia inmunológica y la compatibilidad funcional. Los estudios revisados, aunque en su mayoría preclínicos o de corta duración, demuestran que los órganos modificados pueden mantener una función adecuada durante varios días en receptores humanos, lo cual sugiere la viabilidad técnica preliminar del xenotrasplante. No obstante, la aparición de complicaciones como la reactivación viral y las limitaciones en el seguimiento a largo plazo indican que aún es necesario un abordaje más profundo y sostenido. Es fundamental continuar con investigaciones clínicas rigurosas que evalúen la seguridad, eficacia y los aspectos éticos de esta estrategia. Solo a través de un enfoque integral será posible evaluar el potencial del xenotrasplante como una alternativa real y segura para responder a la creciente demanda de órganos humanos.

Contribución de autoría (CRediT)

José Armando Méndez Pérez: Conceptualización, metodología, investigación, administración del proyecto, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Guillermo Alvarez Silva: Investigación, análisis formal, curación de datos, redacción – revisión y edición.

Helen López Hernández: Investigación, análisis formal, validación, redacción – revisión y edición.

Aranza Jiménez Sánchez: Investigación, análisis formal, visualización, redacción – revisión y edición.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo y motivación de nuestro asesor el D. en C. Noé Velázquez Márquez, para participar en el ámbito de investigación, uno de los tantos roles que desempeñan los estudiantes y profesionales de la salud, así como a todas las personas que nos motivan a nuestra mejora continua.

Fuentes de financiamiento

Este proyecto de investigación no recibió ningún tipo de financiamiento para su elaboración.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés con respecto a los datos publicados en esta revisión sistemática.

REFERENCIAS

1. Cooper DKC, Hurst DJ. Pressing ethical issues relating to clinical pig organ transplantation studies. Xenotransplantation. 2024;31(1):e12848. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12848

2. Michler RE. Xenotransplantation: risks, clinical potential, and future prospects. Emerg Infect Dis. 1996;2(1):64-70. doi: https://doi.org/10.3201/eid0201.960111

3. Deng J, Yang B, Wang R, Ouyang Y, Yu M, Yuan X, et al. Advance of genetically modified pigs in xeno-transplantation. Front Cell Dev Biol. 2022;10:1033197. doi: https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1033197

4. Yuan Y, Cui Y, Zhao D, Yuan Y, Zhao Y, Li D, et al. Complement networks in gene-edited pig xenotransplantation: enhancing transplant success and addressing organ shortage. J Transl Med. 2024;22(1):324. doi: https://doi.org/10.1186/s12967-024-05136-4

5. Ryczek N, Hryhorowicz M, Zeyland J, Lipiński D, Słomski R. CRISPR/Cas Technology in Pig-to-Human Xenotransplantation Research. Int J Mol Sci. 2021;22(6):3196. doi: https://doi.org/10.3390/ijms22063196

6. Fedson S, Lavee J, Bryce K, Egan T, Olland A, Kanwar M, et al. Ethical considerations in xenotransplantation of thoracic organs - a call for a debate on value based decisions. J Heart Lung Transplant. 2024;43(7):1033-1038. doi: https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.03.012

7. Fishman JA, Mueller NJ. Infectious diseases and clinical xenotransplantation. Emerg Infect Dis. 2024;30(7):1311–1318. doi: https://doi.org/10.3201/eid3007.240273

8. Fu R, Fang M, Xu K, Ren J, Zou J, Su L, et al. Generation of GGTA1-/-β2M-/-CIITA-/- Pigs Using CRISPR/Cas9 Technology to Alleviate Xenogeneic Immune Reactions. Transplantation. 2020;104(8):1566-1573. doi: https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003205

9. Fischer K, Kraner-Scheiber S, Petersen B, Rieblinger B, Buermann A, Flisikowska T, et al. Efficient production of multi-modified pigs for xenotransplantation by 'combineering', gene stacking and gene editing. Sci Rep. 2016; 6, 29081. doi: https://doi.org/10.1038/srep29081

10. Yang C, Wei Y, Li X, Xu K, Huo X, Chen G, et al. Production of Four-Gene (GTKO/hCD55/hTBM/hCD39)-Edited Donor Pigs and Kidney Xenotransplantation. Xenotransplantation. 2024;31(4):e12881. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12881

11. Samy KP, Gao Q, Davis RP, Song M, Fitch ZW, Mulvihill MS, et al. The role of human CD46 in early xenoislet engraftment in a dual transplant model. Xenotransplantation. 2019;26(6):e12540. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12540

12. Singireddy S, Tully A, Galindo J, Ayares D, Singh AK, Mohiuddin MM. Genetic Engineering of Donor Pig for the First Human Cardiac Xenotransplantation: Combatting Rejection, Coagulopathy, Inflammation, and Excessive Growth. Curr Cardiol Rep. 2023;25(11):1649-1656. doi: https://doi.org/10.1007/s11886-023-01978-4

13. Nomura S, Ariyoshi Y, Watanabe H, Pomposelli T, Takeuchi K, Garcia G, et al. Transgenic expression of human CD47 reduces phagocytosis of porcine endothelial cells and podocytes by baboon and human macrophages. Xenotransplantation. 2020;27(1):e12549. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12549

14. Petersen B, Ramackers W, Lucas-Hahn A, Lemme E, Hassel P, Queisser AL, et al. Transgenic expression of human heme oxygenase-1 in pigs confers resistance against xenograft rejection during ex vivo perfusion of porcine kidneys. Xenotransplantation. 2011;18(6):355-368. doi: https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2011.00674.x

15. Tanihara F, Hirata M, Nguyen NT, Sawamoto O, Kikuchi T, Otoi T. One-Step Generation of Multiple Gene-Edited Pigs by Electroporation of the CRISPR/Cas9 System into Zygotes to Reduce Xenoantigen Biosynthesis. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2249. doi: https://doi.org/10.3390/ijms22052249

16. Niu D, Wei HJ, Lin L, George H, Wang T, Lee IH, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. Science. 2017;357(6357):1303-1307. doi: https://doi.org/10.1126/science.aan4187

17. Preisinger D, Winogrodzki T, Klinger B, Schnieke A, Rieblinger B. Genome Editing in Pigs. Methods Mol Biol. 2023;2631:393-417. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2990-1_19

18. Carey K, Ryu J, Uh K, Lengi AJ, Clark-Deener S, Corl BA, et al. Frequency of off-targeting in genome edited pigs produced via direct injection of the CRISPR/Cas9 system into developing embryos. BMC Biotechnol. 2019;19(1):25. doi: https://doi.org/10.1186/s12896-019-0517-7

19. Böhmig GA, Diebold M, Budde K. Opinions on the Future of Clinical Pig Kidney Xenotransplantation. Transpl Int. 2024;37:13475. doi: https://doi.org/10.3389/ti.2024.13475

20. Boulet J, Cunningham JW, Mehra MR. Cardiac Xenotransplantation: Challenges, Evolution, and Advances. JACC Basic Transl Sci. 2022;7(7):716-729. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.05.003

21. Yoo D, Giulivi A. Xenotransplantation and the potential risk of xenogeneic transmission of porcine viruses. Can J Vet Res. 2000;64(4):193-203.

22. Blein T, Ayas N, Charbonnier S, Gil A, Leon J, Zuber J. Tolerance Induction Strategies in Organ Transplantation: Current Status and Future Perspectives. Transpl Int. 2025;38:14958. doi: https://doi.org/10.3389/ti.2025.14958

23. Higginbotham L, Mathews D, Breeden CA, Song M, Farris AB 3rd, Larsen CP, et al. Pre-transplant antibody screening and anti-CD154 costimulation blockade promote long-term xenograft survival in a pig-to-primate kidney transplant model. Xenotransplantation. 2015;22(3):221-230. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12166

24. Zhou Q, Li T, Wang K, Zhang Q, Geng Z, Deng S, et al. Current status of xenotransplantation research and the strategies for preventing xenograft rejection. Front Immunol. 2022;13:928173. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928173

25. Sykes M, Sachs DH. Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers. Nat Rev Nephrol. 2022;18(12):745-761. doi: https://doi.org/10.1038/s41581-022-00624-6

26. Galli C. Current Techniques of Gene Editing in Pigs for Xenotransplantation. Transpl Int. 2025;38:13807. doi: https://doi.org/10.3389/ti.2025.13807

27. Hawthorne WJ. Ethical and legislative advances in xenotransplantation for clinical translation: focusing on cardiac, kidney and islet cell xenotransplantation. Front Immunol. 2024;15:1355609. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1355609

28. Yang L, Güell M, Niu D, George H, Lesha E, Grishin D, et al. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). Science. 2015;350(6264):1101-1104. doi: https://doi.org/10.1126/science.aad1191

29. Carrier AN, Verma A, Mohiuddin M, Pascual M, Muller YD, Longchamp A, et al. Xenotransplantation: A New Era. Front Immunol. 2022;13:900594. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.900594

30. Mohiuddin MM, Goerlich CE, Singh AK, Zhang T, Tatarov I, Lewis B, et al. Progressive genetic modifications of porcine cardiac xenografts extend survival to 9 months. Xenotransplantation. 2022;29(3):e12744. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12744

31. Nellore A. Infections after xenotransplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2018;23(6):628-632. doi: https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000580

32. Marks P, Solomon S. Clarifying US regulations on xenotransplantation. Nat Biotechnol. 2021;39, 1500–1501. doi: https://doi.org/10.1038/s41587-021-01144-7

33. Goerlich CE, Chan JL, Mohiuddin MM. Regulatory barriers to xenotransplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2019;24(5):522-526. doi: https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000678

34. Holzknecht ZE, Coombes S, Blocher BA, Plummer TB, Bustos M, Lau CL, et al. Immune complex formation after xenotransplantation : evidence of type III as well as type II immune reactions provide clues to pathophysiology. Am J Pathol. 2001;158(2):627-637. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64004-7

35. Platt JL, Cascalho M, Piedrahita JA. Xenotransplantation: Progress Along Paths Uncertain from Models to Application. ILAR J. 2018;59(3):286-308. doi: https://doi.org/10.1093/ilar/ily015

36. 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;134:178-189. doi: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001

37. Padilla LA, Hurst DJ, Zink A, Parent B, Kimberly LL. Public attitudes to xenotransplantation: A national survey in the United States. Am J Transplant. 2024;24(11):2066-2079. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.07.018

38. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev. 2021;10(1):39. doi: https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

39. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. N Engl J Med. 2022;387(1):35–44. doi: https://doi.org/ 10.1056/NEJMoa2201422

40. Wang W, He W, Ruan Y, Geng Q. First pig-to-human heart transplantation. Innovation (Camb). 2022;3(2):100223. doi: https://doi.org/10.1016/j.xinn.2022.100223

41. Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, Houp J, Anderson D, Killian AC, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model. Am J Transplant. 2022;22(4):1037-1053. doi: https://doi.org/10.1111/ajt.16930

42. Wang Y, Chen G, Pan D, Guo H, Jiang H, Wang J, et al. Pig-to-human kidney xenotransplants using genetically modified minipigs. Cell Rep Med. 2024;5(10):101744. doi: https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101744

43. Loupy A, Goutaudier V, Giarraputo A, Mezine F, Morgand E, Robin B, et al. Immune response after pig-to-human kidney xenotransplantation: a multimodal phenotyping study. Lancet. 2023;402(10408):1158–1169. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01349-1

44. Tao KS, Yang ZX, Zhang X, Zhang HT, Yue SQ, Yang YL, et al. Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation. Nature. 2025;641(8064):1029-1036. doi: https://doi.org/10.1038/s41586-025-08799-1

45. Saito S, Miyagawa S, Kawamura T, Yoshioka D, Kawamura A, Misumi Y, et al. How should cardiac xenotransplantation be initiated in Japan? Surg Today. 2024;54(8):829–838. doi: https://doi.org/10.1007/s00595-024-02861-7

46. Pan W, Zhang W, Zheng B, Camellato BR, Stern J, Lin Z, et al. Cellular dynamics in pig-to-human kidney xenotransplantation. Cell Rep Med. 2024;5(8):1016–1029.e4. doi: https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.05.003

47. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, Tatapudi VS, Mangiola M, Wu M, et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. N Engl J Med. 2022;386(20):1889–1898. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2120238

48. Moazami N, Stern JM, Khalil K, Kim JI, Narula N, Mangiola M, et al. Pig-to-human heart xenotransplantation in two recently deceased human recipients. Nat Med. 2023;29(8):1989-1997. doi: https://doi.org/10.1038/s41591-023-02471-9

49. Kawai T, Williams WW, Elias N, Fishman JA, Crisalli K, Longchamp A, et al. Xenotransplantation of a Porcine Kidney for End-Stage Kidney Disease. N Engl J Med. 2025;392(19):1933-1940. doi: https://doi.org/ 10.1056/NEJMoa2412747.

50. Beyer MC. Third genetically modified kidney xenotransplantation in a living human recipient. Artif Organs. 2025;49(3):337–338. doi: https://doi.org/10.1111/aor.14945

DOI: https://doi.org/10.62954/gtgaka26 Revista Mexicana de Investigación Médica Número 5 Mayo-Octubre pp 32-42
Recepción: 16/11/2025
Aceptado: 23/04/2026
Publicado en línea: 01/09/2026

ARTÍCULO ORIGINAL

PERCEPCIÓN DEL APOYO SOCIAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER DE UNA NUEVA ESPERANZA, PUEBLA.

PERCEPTION OF SOCIAL SUPPORT IN PEDIATRIC CANCER PATIENTS OF UNA NUEVA ESPERANZA, PUEBLA.

Alfonso Elías González Acevedo[a,b], Elizabeth Mainou Reyes [a,b], Martha Eugenia Juárez Martínez[b], Rosalba Yazmin Barrera Tlapa[b], Jesús Meneses Hernández[a,b], Alfonso Carús Sánchez[a,b], Danya Montserrat Tello Vallejo[a,b], Yelitza Soledad Toscano Escobar[a,b], Brandon Robin Peña Bohórquez[a,b], Fátima del Rocío Sosa Pavón[a,b], Samantha Naomi Ramos Corona[b], Rosaura Sánchez Berber[b], Thomas Merluzzi[c], Ma. del Rocío Baños Lara*[a,b,d].

[a] Facultad de Medicina UPAEP. *Calle 21 Sur 1103, Barrio de Santiago, CP. 72410, Puebla, México.*

[b] Centro de Investigación Oncológica Una Nueva Esperanza-UPAEP. *Av. Venustiano Carranza 504, Concepción la Cruz, CP. 72197, San Bernardino Tlaxcalancingo, Puebla, México.*

[c] Harper Cancer Research Institute, University of Notre Dame. *1234 N., Notre Dame Ave., South Bend, IN 46556, United States of America.*

[d] Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) del Estado de Puebla. *Calle 33 Sur 230, Santa Cruz Los Ángeles, C.P. 72400, Puebla, México.*

***Autor de correspondencia:** marocio.banos@upaep.mx*

RESUMEN

El cáncer infantil impacta negativamente en la vida del menor afectado, repercutiendo a nivel social, emocional y de desarrollo. El apoyo social (AS) determina la adaptación, apego al tratamiento y bienestar del paciente. Recibir AS desde el diagnóstico puede prevenir consecuencias psicológicas negativas. Una Nueva Esperanza A.B.P. (UNE), es una asociación de beneficencia privada que apoya a niños con cáncer de escasos recursos, ofreciendo acompañamiento integral. El objetivo del trabajo fue determinar el nivel de percepción de AS en pacientes de UNE. Se estudió el AS de forma global mediante la escala MOS-A; se realizaron comparaciones por sexo, etapa de tratamiento, rango de edad, estado de procedencia, diagnóstico y percepción de redes de apoyo de familia y amigos. Se estudió 131 pacientes al ingreso a UNE, con edades de cinco a veintiún años. De forma global, los pacientes percibieron el AS con 53.00/60, cercano al puntaje máximo. Los pacientes en etapa de tratamiento mostraron una percepción del AS de 55.00/60, mientras que para los pacientes escolares fue de 54.00/60. El sexo, el diagnóstico específico y el estado de procedencia no impactaron en el AS. Tanto los pacientes en tratamiento como en vigilancia identificaron como redes de apoyo a tres amigos y cinco familiares en promedio. La familia es fundamental en la percepción del AS, siendo la principal red de apoyo para pacientes. Los puntajes cercanos al nivel máximo sugieren que los pacientes de UNE tienen una buena percepción del AS.

Palabras clave: *apoyo social, pediatría, cáncer, psicooncología, MOS-A, leucemia linfoblástica aguda.*

ABSTRACT

Childhood cancer has a negative impact on the lives of affected children, affecting them socially, emotionally, and in terms of their development. Social support (SS) influences a patient's adaptation, adherence to treatment, and well-being; receiving SS from the time of diagnosis can prevent negative psychological consequences. Una Nueva Esperanza A.B.P. (UNE) is a nonprofit organization that supports low-income children with cancer by offering comprehensive treatment. The objective of this study was to determine the level of perceived SS among UNE patients. SS was assessed comprehensively using the MOS-A scale; comparisons were made by sex, stage of treatment, age group, place of origin, diagnosis, and perception of support networks from family and friends. A total of 131 patients aged five to twenty one years were studied upon admission to the pediatric emergency department. Overall, patients rated their perceived social support at 53.00/60, close to the maximum score. Patients undergoing treatment reported a perceived social support score of 55.00/60, while school-aged patients reported a score of 54.00/60. Gender, specific diagnosis, and referral status did not affect the SS. Both patients undergoing treatment and those under observation identified an average of three friends and five family members as their support networks. The family is fundamental to the perception of SS, serving as the primary support network for patients. Scores close to the maximum level suggest that UNE patients have a positive perception of SS.

Keywords: *social support, pediatrics, cancer, psycho-oncology, MOS-A, acute lymphoblastic leukemia.*

Esta obra está bajo Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

Una Nueva Esperanza A.B.P. (UNE) es una asociación de beneficencia privada, localizada en el estado de Puebla, que apoya a niños con cáncer de bajos recursos provenientes de Puebla y Tlaxcala. Desde su fundación (1998), UNE ha atendido a más de 1,680 pacientes y sus familias. Actualmente se beneficia a 201 pacientes con tratamiento activo, de los cuales 122 se encuentran recibiendo tratamiento y 79 en la etapa de vigilancia médica (datos propios, marzo 2026). El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en la infancia y la adolescencia[1]. Cada año, 400,000 niños alrededor del mundo son diagnosticados con cáncer. Se estima que en América en el 2020 hubo 32,065 nuevos casos de cáncer en niños de 0 a 14 años; de ellos, 20,855 casos ocurrieron en países de América Latina y el Caribe. Entre los diagnósticos más comunes destacan leucemias, tumores cerebrales, linfomas y tumores sólidos[2].

En México, el cáncer pediátrico más común es la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), que afecta mayoritariamente a pacientes de entre cinco y seis años[3]. El cáncer cambia la vida del menor afectado, la de sus familiares y su entorno más cercano. El diagnóstico y el tratamiento conllevan cambios en el desarrollo de los pacientes, sus actividades diarias, relaciones y roles familiares, asociándose a un alto nivel de estrés psicológico en el paciente[4].

El Apoyo Social (AS) se define como un tipo de ayuda psicológica, física y financiera, proveniente de amigos, familiares y otros miembros de la comunidad, que contribuye a superar determinadas problemáticas y enfermedades como el cáncer. El AS está estrechamente relacionado con la adaptación física, el bienestar y el ajuste emocional ante el diagnóstico de cáncer. Un bajo nivel de AS puede afectar negativamente al estado mental de los individuos[5, 6].

El AS ha demostrado un impacto positivo en la salud, explicando su función mediante dos teorías: la primera como efecto directo, donde se afirma que el AS favorece los niveles de salud independientemente del grado de estrés del individuo. La segunda postula que el AS puede ejercer un efecto amortiguador, que atenúa las reacciones individuales ante los impactos adversos de la enfermedad crónica, afrontando situaciones estresantes mediante estrategias que evadan el estrés[7].

Se distinguen dos tipos de AS: 1) AS estructural (cuantitativo), denominado red social o redes de apoyo, refiriéndose al número de familiares y amigos a las que puede recurrir el individuo; y 2) AS funcional (cualitativo), refiriéndose a las percepciones de disponibilidad de soporte, compuesto por el apoyo emocional, informativo, instrumental, afectivo e interacción social[6, 7].

De acuerdo con la clasificación de las redes de apoyo, éstas se dividen en redes de apoyo formales e informales. Las redes de apoyo formales están conformadas por organizaciones públicas y cumplen funciones de orientación, información, promoción y atención a la salud; las redes informales son las personales y comunitarias, dividiéndose a su vez en primarias (familia y amigos) y secundarias (comunidad)[8, 9]. Se considera a la familia como el grupo de apoyo más importante con el que cuentan los pacientes, evidenciando que el AS de las familias juega un importante papel en la adaptación y manejo de la enfermedad crónica[10].

La fase de diagnóstico y/o de recidiva de la enfermedad tiende a ser la más difícil para los niños con cáncer y sus familias. En ese momento y en el transcurso del tratamiento necesitan de más apoyo emocional. Adicionalmente, pacientes y cuidadores en esta fase buscan el AS a través de la información que hospitales y asociaciones brindan[11]. En este sentido, diversas investigaciones han demostrado que el tipo de cáncer no guarda relación con la demanda de apoyo psicológico[8].

Los pacientes que cuentan con AS se enfrentan mejor a las situaciones vitales y estresantes que los que carecen de él[12]. Los pacientes más jóvenes parecen más propensos a aceptar AS en forma de apoyo psicológico, especialmente las mujeres[13].

Se ha establecido que el AS es crucial en el proceso de adaptación a la enfermedad crónica y en el restablecimiento de los resultados de salud en el individuo. El AS puede prevenir la aparición de efectos psicológicos adversos, una pobre adherencia al tratamiento y aislamiento social; además, el AS promueve conductas saludables, ayudando a reducir las reacciones negativas ante el estrés[10, 14].

A pesar de la importancia del AS en pacientes pediátricos con cáncer, en América Latina no existe evidencia de estudios de esta naturaleza. Las investigaciones más relevantes, en donde se estudia al AS de forma cuantitativa con enfoque desde los pacientes, se han realizado en los Estados Unidos de América, Turquía, China, Reino Unido y Canadá[15].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer genera emociones negativas en el paciente, situación que afecta el valor que este tiene de sí mismo y las relaciones sociales, impactando por lo tanto su percepción del AS. La percepción del AS de una persona favorece la identidad, promueve la autoestima, el control y la autoeficacia sobre el ambiente que lo rodea[16]. En oncología pediátrica los estudios sobre AS se basan en lo que se conoce en adultos, abordándolo de forma genérica, con ciertas limitaciones[12, 17]. Desde la fundación de UNE no se había explorado el AS de los pacientes. Por ello el objetivo del presente estudio fue determinar el nivel de AS en pacientes inscritos en la asociación, planteando como pregunta de investigación: ¿Cuál es el nivel de AS percibido por los pacientes al ingresar a UNE?

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación se realizó desde febrero de 2019 hasta mayo de 2025. El proyecto contó con financiamiento de *Kelly Cares Foundation; Harper Cancer Research Institute, University of Notre Dame* y la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP).

Sujetos

Las unidades de observación fueron los pacientes inscritos a UNE desde el 2019, hasta el 2025. Se incluyeron a todos los pacientes de nuevo ingreso a UNE, con edades de 5 a 21 años, de acuerdo con el rango de edad establecido en el instrumento[16, 17]; de igual forma, se excluyeron a pacientes con alguna discapacidad del habla y lenguaje, resultando un total de 131 pacientes.

Instrumentos

Se utilizó la escala MOS-A para evaluar el AS de pacientes de UNE, cuyo índice de Cronbach es de 0.84, validada para población hispanohablante. La herramienta está compuesta por 20 ítems de opción múltiple y dos ítems de respuesta abierta contenidos en dos dominios: a) apoyo familiar y b) apoyo de amigos. A diferencia del instrumento MOS para adultos, la adaptación MOS-A para niños no cuenta con puntaje establecido para la interpretación de los resultados[16, 17, 18]. Existen herramientas que evalúan el AS utilizadas y validadas en población hispanohablante, que otorgan un puntaje global en escala del 0-100, como la Escala de Apoyo Social (MOS), o la Escala de Apoyo Social (EAS) para adultos; sin embargo, la adaptación de la escala MOS para niños otorga un puntaje del 0-60[16, 19], dificultando la categorización de las respuestas; por lo tanto, se propuso narrar los resultados alrededor de los límites de la prueba, analizando los puntajes obtenidos como variable continua.

Procedimiento

Se informó sobre la realización del proyecto a pacientes y cuidadores, se obtuvo autorización mediante un asentimiento informado para pacientes entre 5 y 17 años, así como un consentimiento informado para los padres de dichos pacientes, y un consentimiento informado para pacientes mayores de 18 años. A los pacientes que aceptaran participar se les aplicó la escala MOS-A. Las respuestas del cuestionario fueron registradas en papel, posteriormente se digitalizaron y se vaciaron los datos en una hoja de cálculo para su análisis.

Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de la población estudiada con la prueba *Saphiro-Wilk*, resultando una población no normal (*W=0.8867, P <0.0001)*. Para evaluar las diferencias entre grupos se aplicó la prueba U de Mann-Whitney, con ayuda del *software GraphPad Prism* versión 11.0.0. Los resultados se presentan como mediana (Mdn) y rango intercuartil (RIC), considerando un 95% de intervalo de confianza.

Diseño

Se trata de un estudio observacional, transversal y analítico. El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

RESULTADOS

Se estudió la percepción del AS de 131 pacientes inscritos a UNE; de estos, el 52% fueron hombres, con un rango de 5 a 21 años y una edad promedio de 12 ± 4.3 años. El 48% fueron mujeres, con un rango de 5 a 20 años y una edad promedio de 11 ± 4.0 años. La LLA fue el diagnóstico de mayor frecuencia, representando un 71% de la muestra, seguido de tumores germinales con un 5% y otros diagnósticos con un 24%. Puebla es el estado de mayor procedencia de pacientes (63%), seguido de Tlaxcala (37%) (Tabla 1).

Tabla I. Características sociodemográficas de la población estudiada

Edad al ingreso (años)	5 a 8	32 (24%)	17 (53%)	15 (47%)
	9 a 12	38 (29%)	18 (47%)	20 (53%)
	13 a 16	41 (31%)	21 (51%)	20 (49%)
	17 a 20	19 (15%)	11 (58%)	8 (42%)
	Más de 20	1 (1%)	1 (100%)	0 (0)
Diagnóstico	LLA	93 (71%)	48 (52%)	45 (48%)
	Tumores germinales	7 (5%)	2 (29%)	5 (71%)
	Otros diagnósticos	31 (24%)	18 (58%)	13 (42%)
Estado de procedencia	Puebla	82 (63%)	45 (55%)	37 (45%)
	Tlaxcala	49 (37%)	23 (47%)	26 (53%)

LLA, Leucemia Linfoblástica Aguda. Elaboración propia (2025).

Con el objetivo de conocer la percepción del AS se aplicó el instrumento MOS-A, obteniendo un puntaje general, cuyo máximo es 60, posteriormente se hicieron diversas comparaciones. De forma global, se mostró una percepción del AS cercana al puntaje máximo (Mdn= 53.00, RIC= 33.00-57.00; Figura 1A). Se identificó que hombres y mujeres perciben el AS de una forma similar, presentando una Mdn de 51.00, con un RIC= 33.00-57.00 para los hombres; mientras que las mujeres presentaron una Mdn de 54.00, con un RIC= 35.00-57.00, (*P*= 0.1308; Figura 1B). Los pacientes en distintas etapas de tratamiento percibieron el AS de manera diferente; aquellos en vigilancia presentaron una menor percepción del AS (Mdn= 55.00, RIC= 35.00-57.00), comparándolos con los que se encuentran en una fase activa del tratamiento (Mdn= 50.00, RIC= 33.00-57.00, *P*= 0.0092; Figura 1C). La edad es relevante en la percepción de AS, ya que los pacientes de 5 a 12 años y 11 meses cumplidos perciben en mayor medida el AS, en contraste con los pacientes de 13 a 21 años (Mdn= 54.00, RIC= 35.00-57.00; Mdn= 51.00, RIC= 33.00-57.00 respectivamente, *P*= 0.0214;

Figura 1D). El estado de procedencia no es un factor que impacte en la percepción del AS, los pacientes provenientes del estado de Puebla presentaron una Mdn= 52.00, con un RIC 33.00-57.00, mientras que los pacientes provenientes del estado de Tlaxcala presentaron una Mdn= 53.50, con un RIC= 38.00-57.00, (*P*= 0.7820; Figura 1E). El diagnóstico de LLA, comparado con los otros tipos de cáncer no hace diferente la percepción del AS en los pacientes (Mdn= 53.00, RIC= 35.00-57.00; Mdn= 53.50, RIC= 33.00-57.00 respectivamente, *P*= 0.9435; Figura 1F).

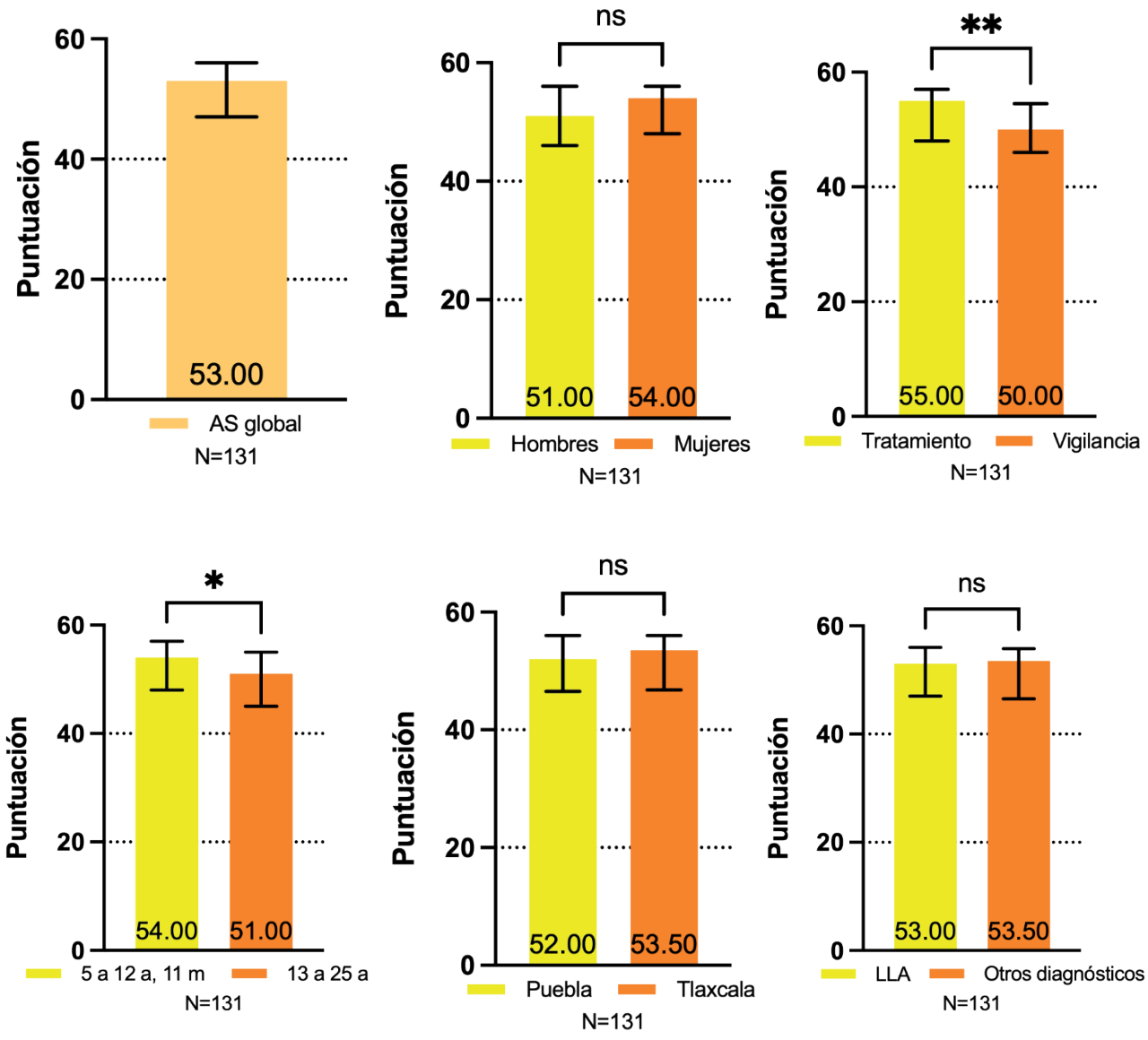


Figura 1. Percepción del apoyo social en población pediátrica con cáncer atendida en Una Nueva Esperanza. (A) Puntaje global. (B)Comparación entre sexos. (C) Etapas de tratamiento. (D) Grupos de edad. (E) Puebla y Tlaxcala. (F). Leucemia linfoblástica aguda (LLA) y otros diagnósticos. *, P<0.01; **, P<0.001; ns, no significativo. El puntaje obtenido de la escala MOS-A de apoyo social se interpreta como variable continua. Elaboración propia, (2026).

En cuanto a la percepción de las redes de apoyo, se demostró que las familiares son más grandes en comparación con las de amistades, reportando una mediana de 3.00, RIC= 0.00-20.00 para amigos, mientras que se reporta una mediana de 4.00, RIC=0.00-30.00 para familiares, la diferencia entre los grupos de amigos y familia resultó significativa (*P*= 0.0001; Figura 2A).

La percepción de amigos y familiares fue similar entre sexos, encontrando que los hombres perciben una mediana de 3.00 amigos, RIC= 0.00-20.00, mientras que se reporta una mediana de 3.00 RIC= 0.00-30.00 para familiares, presentando una diferencia significativa de (*P*= 0.0492, Figura 2B). Por otra parte, las mujeres refieren una mediana de 3.00 amigos con un RIC= 0.00-13.00, y una mediana de 5.00 familiares con un RIC= 0.00-30.00 como redes de apoyo, predominando las redes de apoyo familiares, mostrando una diferencia significativa (*P*= 0.0001; Figura 2C).

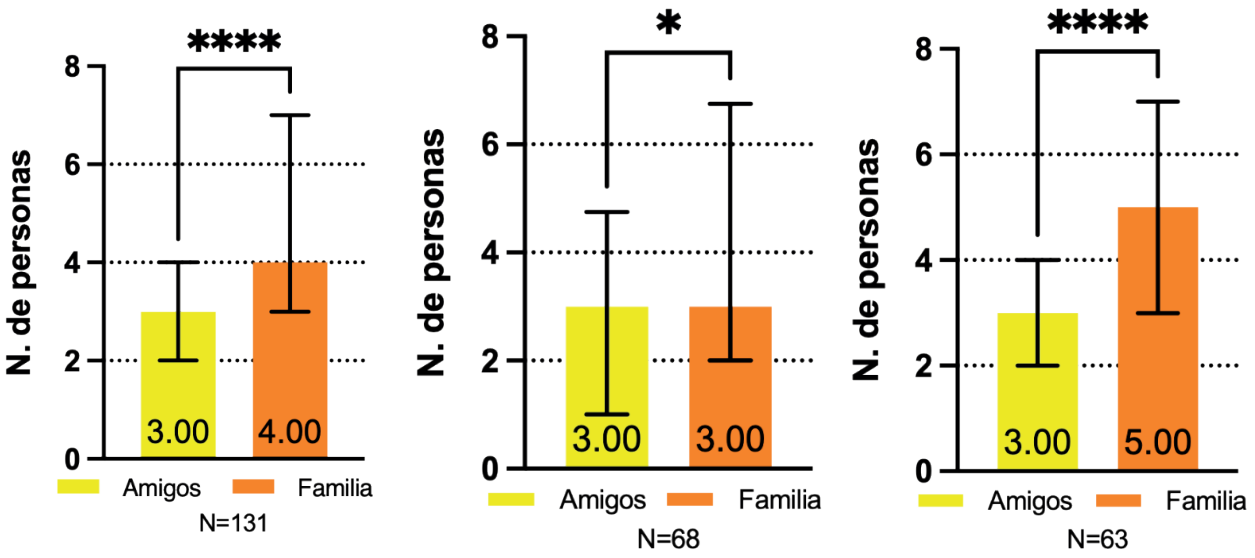


Figura 2. Percepción de redes de apoyo por amigos y familiares en población pediátrica con cáncer de Una Nueva Esperanza. (A) Todos (B) Hombres. (C). Mujeres. *, P<0.01; ****, P<0.0001; ns, no significativa. Elaboración propia, (2026).

DISCUSIÓN

La presente investigación se encuentra en desarrollo desde 2019. A pesar de los años transcurridos, sólo se han reclutado a 131 pacientes dentro del estudio hasta el momento (marzo 2026). La razón del reducido número de participantes es que la mayoría de la población atendida en UNE está representada por pacientes preescolares que quedan fuera del alcance debido a los lineamientos de la escala aplicada. De forma global, los pacientes de UNE presentan una percepción del AS cercana a la puntuación máxima establecida por la herramienta, representada con una mediana 53.00/60 (Figura 1A). El tipo de cáncer con mayor frecuencia en la población estudiada es la LLA, seguida de tumores germinales, predominando estos diagnósticos en pacientes de sexo masculino, concordando con diversas investigaciones realizadas a nivel nacional y estatal[20].

La percepción del AS en hombres y mujeres no es significativamente diferente, sin embargo, la percepción del AS es ligeramente menor en los hombres. Este hallazgo es esperado, ya que otras investigaciones mencionan que las mujeres perciben el AS en mayor medida, al tener relaciones interpersonales más cercanas que los hombres; así mismo, se ha planteado que las mujeres aceptan en mayor medida ayuda psicológica, lo que respalda una mayor percepción del AS encontrada en las mujeres de esta investigación[21].

En un estudio realizado sobre la percepción del AS en pacientes pediátricos, se plantea que los niños no diferencian distintos tipos de AS como lo hacen los adultos, sino que lo ven como un concepto integrado o general, denominado apoyo social percibido o funcional[21]. Como se menciona en la literatura, la etapa del diagnóstico es la fase del tratamiento en la que mayor AS necesitan pacientes y cuidadores al afrontarse a una situación totalmente nueva, demostrándose que los pacientes perciben mayor AS al estar en tratamiento activo, comparándolo con la fase de vigilancia.

Algunas investigaciones muestran que las redes de apoyo atraviesan una etapa de expansión durante la niñez y la adolescencia, de estabilización en la adultez y de contracción en la vejez[22]. Los hallazgos son congruentes con la literatura, al demostrar que la percepción de AS es mayor en la población de 5 a 12 años y 11 meses, comprándola con la población de 13 a 21 años. Estos hallazgos concuerdan con lo establecido en investigaciones previas, puesto que se ha planteado que la adolescencia es una etapa crítica en el desarrollo de los pacientes, ya que implica múltiples cambios físicos, emocionales y sociales. Los adolescentes suelen experimentar una mayor necesidad de autonomía, lo que puede crear tensión a medida que navegan por la formación de su identidad y puede culminar en el desapego[23, 24].

El estado de procedencia y el diagnóstico específico de la enfermedad no parecen ser variables determinantes para la percepción del AS, concordando con la literatura. El estudio de Korotkin y colaboradores demuestra que todos los pacientes tienen los mismos requerimientos de AS compartiendo la necesidad de compañía, empatía, apoyo en la atención domiciliaria, información, tratamiento y asistencia durante las visitas médicas[25].

Se ha demostrado que ciertas experiencias traumáticas, como el cáncer, pueden producir altos niveles de estrés en los pacientes; en este sentido, las redes de apoyo informales primarias protegen a las personas de dicho estrés. En general, los pacientes tienden a identificar como principales fuentes de apoyo a la familia y a amigos, quienes son esenciales para hacer frente tanto al diagnóstico como al tratamiento[26, 27]. La familia cercana, en la mayoría de los casos es la principal red de apoyo para los pacientes oncológicos, resultando con este tipo de apoyo en un mejor manejo y gestión del estrés por parte del paciente[28, 29].A su vez, los amigos son redes de apoyo con gran relevancia para el paciente oncológico[30]. Los amigos ayudan a satisfacer las necesidades del paciente de compartir y recibir información, o simplemente de hablar, proporcionando información indispensable para el paciente[28, 30].

Comparando la percepción de las redes de apoyo de amigos y familiares, se demostró que la familia es percibida como la red de apoyo principal por la población estudiada, teniendo un número mayor de familiares como red de apoyo, en relación con el número de amigos. En cuanto a los resultados obtenidos de la comparación de número de amigos y familiares identificados como redes de apoyo, no se evidenció distinción por género o edad de los pacientes.

Otras investigaciones han demostrado que dentro de las redes de apoyo relevantes para el paciente oncológico se encuentra la pareja. Se ha evidenciado que,

si la pareja se implica en una fase temprana del proceso, como el diagnóstico, el apoyo proporcionado será más beneficioso para el paciente[31, 32]. A diferencia de otras investigaciones, por los rangos de edad de la población estudiada, (Tabla 1), es poco probable que se identifique esta relación como red de apoyo en los pacientes de UNE al presentar como edad promedio 12 y 11 años en hombres y mujeres respectivamente.

Existen otras redes de apoyo que han sido menos estudiadas pero que se destacan por su relevancia en el ámbito médico y en el acompañamiento de pacientes con enfermedades crónicas, como es el personal médico o personal sanitario, convirtiéndose en prestadores de AS debido a su contacto con el paciente durante todas las fases de la enfermedad, especialmente en la fase de tratamiento donde aumenta tal contacto. La evidencia científica refiere al personal médico como principal fuente de apoyo informacional, al ser las personas con las que los pacientes se contactan directamente para indagar o resolver dudas sobre su enfermedad[15, 33]. La importancia del personal sanitario como red de apoyo se destaca por el contacto que tiene con el paciente a lo largo del curso de la enfermedad, desde el diagnóstico, tratamiento, revisiones y alta médica. El personal médico acompaña al paciente y participa activamente en todas las fases del tratamiento[16, 32, 33].

El alcance de la investigación fue conocer la percepción del AS de los pacientes que reciben beneficios de UNE; esta es una de las principales limitantes identificadas para inferir con el resto de la población a nivel estatal. Otra limitante es la exclusión de pacientes menores de cinco años debido a la naturaleza del instrumento aplicado. Cabe mencionar que a nivel nacional se ha incrementado el número de preescolares diagnosticados con algún tipo de cáncer[2].

El tamaño de la muestra es una limitante importante, ya que imposibilita la creación de subgrupos, complicando el análisis específico entre diagnósticos, etapas de tratamiento, rangos de edad, entre otras variables. Finalmente, el trabajo tiene las limitantes naturales de una investigación de este tipo, entre ellas la posibilidad de respuestas no sinceras debido a la presencia del encuestador.

Finalmente, la falta de estudios realizados sobre el AS en pacientes pediátricos con cáncer a nivel nacional es una gran limitante, ya que no se cuenta con alguna referencia sustentada sobre la percepción del AS en estos pacientes. Es importante recalcar que el resto de los estudios de esta naturaleza representan el curso natural de la enfermedad y las circunstancias en las que se encuentra esta población vulnerable, limitando su participación en estos estudios, dejando una población relativamente pequeña a partir de la cual se deben hacer inferencias cuidadosas. Una revisión sistemática realizada por Deegan, et al. estudió el AS identificado por sobrevivientes al cáncer infantil, incluyendo investigaciones desarrolladas de 2006 a 2022. Ellos demostraron que existen diversos trabajos que estudian al AS de forma cualitativa; además, se usan herramientas sin validez para su estudio; de igual manera, se estudia el AS desde la perspectiva de los padres, imposibilitando el conocimiento del AS de forma cuantitativa en los pacientes[15].

Como futuras investigaciones se planea realizar la evaluación sistemática de la percepción del AS para cuidadores primarios de los pacientes inscritos a UNE a su ingreso, para realizar un análisis más detallado, complementando con la percepción del AS de pacientes y cuidadores. De la misma manera, resulta atractivo dar seguimiento a los pacientes que se encuentren involucrados en relaciones sentimentales, evaluando la percepción del AS que viene de la pareja.

Otro de los aspectos en los que se planea continuar trabajando es en la evaluación de la percepción del AS por parte del personal médico involucrado en el tratamiento y acompañamiento de los pacientes.

Así mismo, resultaría atractivo estudiar el síndrome de sobrecarga del cuidador, o *caregiver burnout*, que abarca el estudio del agotamiento físico, emocional y mental que atraviesan los cuidadores, generado por una falta de apoyo por parte de amigos, familia y terceros, culminando en el abandono de su propia salud, repercutiendo directamente en su calidad de vida.

Finalmente es importante resaltar que los hallazgos representan la percepción del AS al ingreso de los pacientes a UNE. Ya que esta asociación brinda apoyo integral (clínico y asistencial) se espera que después de uno a cinco años que los pacientes pasan en UNE, la percepción de AS mejore; el seguimiento del AS durante el tratamiento es una investigación obligada.

CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra la importancia del AS en pacientes pediátricos que viven con cáncer, resaltando la importancia de familia y amigos para prevenir afecciones mentales que puedan impactar negativamente en el curso de la enfermedad, el apego al tratamiento o el desarrollo de otros problemas. Se observó que los pacientes presentan una percepción del AS cercana al puntaje máximo establecido por la herramienta, demostrando una mayor percepción del AS en la fase de tratamiento, percibiendo mayores redes de apoyo informales al enfrentar el diagnóstico y los retos que conllevan la enfermedad. De acuerdo con la evidencia recopilada en este trabajo se identificó que las redes de apoyo familiares son mayores en comparación con las redes de apoyo por amigos, exponiendo que estas son fundamentales ante la enfermedad.

Después de una exhaustiva revisión de la literatura, se identificó que la presente investigación es una de las iniciales en su naturaleza, estudiando cuantitativamente el AS en población pediátrica mexicana con diagnóstico de cáncer, lo que sienta las bases para futuras comparaciones e intervenciones psicoterapéuticas.

ASPECTOS BIOÉTICOS

Se explicó a los participantes (y si es el caso, a sus padres o cuidadores legales/tutores), el procedimiento que se realizaría a los participantes, los riesgos que conllevan y la finalidad del estudio, basados en los principios bioéticos de beneficencia, justicia, autonomía y no maleficencia. Los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con las reglas y normas establecidas en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la NOM-012 (15-17). Este estudio contó con la aprobación del *Institutional Review Board* de la Universidad de Notre Dame, con número de folio 20-03-5924.

Agradecimientos

Agradecemos el financiamiento otorgado por la Universidad de Notre Dame, Kelly Cares Foundation y la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP).

E. M. R. y A. E. G. A. fueron becarios de la Dirección General de Calidad y Educación en Salud (DGECS) Secretaría de Salud, México, por la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud (CIFRHS), durante febrero 2024- enero 2025 y febrero 2025- enero 2026, respectivamente.

Contribución de Autoría (CRediT)

Conceptualización: MRBL. Redacción - borrador original: AEGA, MRBL. Redacción - revisión y edición. AEGA, MRBL. Análisis formal: AEGA, EMR, MEJM, RYBT, JMH, ACS, DMTV, YSTE, BRPB, FRSP, RSB, MRBL. Captación de fondos: TM y MRBL. Investigación: AEGA, EMR, MEJM, RYBT, JMH, ACS, DMTV, YSTE, BRPB, FRSP, SNRC, RSB, TM, MRBL.

REFERENCIAS

Organización Mundial de la Salud. El cáncer infantil [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2025 [citado 2025 ago 14]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children

Organización Panamericana de la Salud. Día Internacional del Cáncer Infantil 2021 [Internet]. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 2021 [citado 2025 ago 14]. Disponible en: https://www.paho.org/es/campanas/dia-internacional-cancer-infantil-2021

Secretaría de Salud. Día Mundial de la Lucha contra el Cáncer Infantil: 15 de febrero [Internet]. Ciudad de México: Gobierno de México; 2023 [citado 2025 ago 14]. Disponible en: https://www.gob.mx/insabi/articulos/dia-mundial-de-la-lucha-contra-el-cancer-infantil-15-de-febrero?idiom=es

Melguizo-Garín A, Martos-Méndez MJ, Hombrados-Mendieta I. Influencia del apoyo social sobre el estrés y la satisfacción vital en padres de niños con cáncer desde una perspectiva multidimensional. Psicooncología [Internet]. 2019 [citado 2025 ago 14];16(1):25-42. Disponible en: https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/63646

Instituto Nacional del Cáncer. Apoyo Social. [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2011 [citado 2025 ago 14]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/apoyo-social

Ortego Mate MC, López González S, Álvarez Trigueros M. Ciencias Psicosociales I [Internet]. Santander: Universidad de Cantabria; 2011 [citado 2025 ago 15]. Disponible en: https://ocw.unican.es/pluginfile.php/424/course/section/214/tema_13.pdf

Alonso-Fachado A, Menéndez-Rodríguez M, González-Castro L. Apoyo social: mecanismos y modelos de influencia sobre la enfermedad crónica. Cuad Aten primaria [Internet]. 2013 [citado 2025 ago 15];19(2):118–23.. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322909571_Apoyo_social_mecanismos_y_modelos_de_influencia_sobre_la_enfermedad_cronica

Cáncer infantil en México: una revisión sistemática. Enf [Internet]. 2023 enero 14 [citado 2025 ago 15];5(1):62-73. Disponible en: https://revistas.uaz.edu.mx/index.php/eic/article/view/1901

Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores (INAPAM). Importancia de las redes de apoyo social para las personas mayores [Internet]. Ciudad de México: Gobierno de México; 2020. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: https://www.gob.mx/inapam/articulos/importancia-de-las-redes-de-apoyo-social-para-las-personas-mayores

Yildirim-Usta Y. Importance of social support in cancer patients. Asian Pac J of Cancer Prev. 2012. [citado 2025 ago 15],13(8): 3569-3572. doi: https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.8.3569

Pedro ICS, Galvão CM, Rocha SMM, Nascimiento LC. Social support and families of children with cancer: an integrative review. Rev Latino-Am Enfermagem [Internet]. 2008. [citado 2025 ago 15];16(3):477-483. doi: https://doi.org/10.1590/s0104-11692008000300023.

Muñoz CP, Nieto BB, Méndez MJM, Morillejo EA, Carrique NC. Repercusiones psicosociales del cáncer infantil: apoyo social y salud en familias afectadas. Rev Latinoam Psicol [Internet]. [citado 2025 ago 15];47(2):93–101. doi: https://doi.org/10.1016/j.rlp.2014.07.002

Blasco T, Jovell E, Mirapeix R, Leon C. Patients' desire for psychological support when receiving a cancer diagnostic. Int J Environ Res and Public Health [Internet]. 2022 [citado 2025 ago 16];19(21):14474. doi: https://doi.org/10.3390/ijerph192114474

Cutrona CE, Hessling RM, Suhr JA. The influence of husband and wife personality on marital social support interactions. Pers Relatsh. 1997;4(4):379–93.

Deegan A, Brennan C, Gallagher P, Lambert V, Dunne S. Social support and childhood cancer survivors: a systematic review (2006-2022). Psychooncology [Internet]. 2023 Mar 21 [citado 2026 marzo 07];32(6):847-861. doi: https://doi.org/10.1002/pon.6128

Rodríguez Espínola P. Adaptación a niños del cuestionario MOS de apoyo social percibido. [Internet]. Liberabit. 2011 [citado 2025 ago 16];17(2):117–128. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/686/68622584002.pdf

Marcus J. Psychosocial Issues in Pediatric Oncology. The Ochsner J [Internet]. 2012 [citado 2025 ago 16];12(3):211-215. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3448242/

Sherbourne CD, Stewart AL. The MOS social support survey. Soc Sci Med [Internet]. 1991 [citado 2025 agosto 16];32(6):705–714. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536(91)90150-b

Palomar Lever J, Matus García GL, Victorio Estrada A. Elaboración de una Escala de Apoyo Social (EAS) para adultos. Univ Psychol [Internet]. 2013 [citado 2025 ago 16];12(1):129–137. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-92672013000100013

Baños-Lara M. R, Miguel-Cruz A, Rosete-Axcal G, Solís Solano SS, Rocha Rocha VM, Carús Sánchez A, et al. Cáncer en la infancia, niñez y la adolescencia en el estado de Puebla. Análisis situacional de salud durante el 2018: Informe final al 14 de octubre del 2020. [Internet] Puebla: Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla; 2020 [citado 2025 ago 16]. Disponible en: http://www.concytep.gob.mx/wp- content/uploads/2020/11/Cancer- menores-de-21-Puebla-2018- Analisis-situacional-de- salud_14Oct2020.pdf

Matud MP, Ibáñez I, Bethencourt JM, Marrero R, Carballeira M. Structural gender differences in perceived social support. Pers Indiv Dif. [Internet]. 2003 [citado 2025 ago 16]; 35(1), 1919-1929. doi: https://doi.org/10.1016/S0191-8869(03)00041-2

Arias CJ, Sabatini MB, Scolni MG, Tauler T. Composición y tamaño de la red de apoyo social en distintas etapas vitales. Av Psicol Latinoam [Internet]. 2020 [citado 2025 ago 16];38(3):1-15. doi: https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.7901

Hosokawa R, Katsura T. Association between parents' perceived social support and children's psychological adjustment: a cross-sectional study. BMC Pediatrics [Internet]. 2024 [citado 2025 ago 16];24(1):610. doi: https://doi.org/10.1186/s12887-024-05235-7

Parrish J, Chmielewska N, Bentley K. The importance of the multidisciplinary team and social support in pediatric rehabilitation: a literature review. Curr Phys Med and Rehabil Rep. 2025 Mar 25;13(1). doi: https://doi.org/10.1007/s40141-025-00487-5

Korotkin BD, Hoerger M, Voorhees S, Allen CO, Robinson WR, Duberstein PR. Social support in cancer: how do patients want us to help? J Psychosoc Oncol [Internet]. 2019 [citado 2025 ago 16];37(6):699–712. doi: http://dx.doi.org/10.1080/07347332.2019.1580331

Pfaendler KS, Wenzel L, Mechanic MB, Penner KR. Cervical cancer survivorship: Long-term quality of life and social support. Clin Ther [Internet]. 2015 [citado 2025 ago 16];37(1):39–48. doi: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.11.013

Paladino AJ, Anderson JN, Graff JC, Krukowski RA, Blue R, Jones TN, et al. A qualitative exploration of race-based differences in social support needs of diverse women with breast cancer on adjuvant therapy. Psychooncology [Internet]. 2019 [citado 2025 ago 16];28(3):570-576. doi: http://dx.doi.org/10.1002/pon.4979

Hu RY, Wang JY, Chen WL, Zhao J, Shao CH, Wang JW, et al. Stress, coping strategies and expectations among breast cancer survivors in China: a qualitative study. BMC Psychology [Internet]. 2021 [citado 2025 ago 16];9(1):60. doi: http://dx.doi.org/10.1186/s40359-021-00515-8

Crookes DM, Shelton RC, Tehranifar P, Aycinena C, Gaffney AO, Koch P, et al. Social networks and social support for healthy eating among Latina breast cancer survivors: implications for social and behavioral interventions. J Cancer Surviv [Internet]. 2016 [citado 2025 ago 16];10(2):291–301. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s11764-015-0475-6

Hombrados-Mendieta I, García-Martín MA, Gómez-Jacinto L. The relationship between social support, loneliness, and subjective well-being in a spanish sample from a multidimensional perspective. Soc Indic Res [Internet]. 2013 [citado 2025 ago 17];114(3):1013–1034. Recuperado de: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11205-012-0187-5

Suwankhong D, Liamputtong P. Social support and women living with breast cancer in the south of Thailand. J of Nurs Scholarsh [Internet]. 2015 [citado 2025 ago 17];48(1):39–47. doi: http://dx.doi.org/10.1111/jnu.12179

Adam A, Koranteng F. Availability, accessibility, and impact of social support on breast cancer treatment among breast cancer patients in Kumasi, Ghana: A qualitative study. Galli A, editor. PLoS One [Internet]. 2020 [citado 2025 ago 17];15(4). doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234118

Landmark BT, Strandmark M, Wahl AK. Breast cancer and experiences of social support: in-depth interviews of 10 women with newly diagnosed breast cancer. Scand J of Caring Sci [Internet]. 2002 [citado 2025 ago 17];16(3):216–223. doi: http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-6712.2002.00059.x

DOI: https://doi.org/10.62954/cy31r624 Revista Mexicana de Investigación Médica Número 5 Mayo-Octubre pp 43-52
Recepción: 13/11/2025
Aceptado: 07/05/2026
Publicado en línea: 01/09/2026

ARTÍCULO ORIGINAL

TELEMEDICINA ONCOLÓGICA

¿UNA ALTERNATIVA SATISFACTORIA?

TELEMEDICINE IN ONCOLOGY: AN EFFECTIVE ALTERNATIVE?

Iván Romarico González Espinoza[a*], Víctor Daniel Ordoñez Flores[b], Abraham Castro Ponce[a], Edgar Martínez Romero[a], Lisseth Guevara Vázquez[a], Gabriela Juárez Salazar[a], Galo Ismael Iñíguez López[a], Silvia Ávila Hernández[a], Lissett Barucha Salazar Villanueva[c], Farid Alejandro Carrasco Gutiérrez[a]

[a] Centro Oncológico Integral. Hospital Ángeles Puebla. Av. Kepler 2143, Reserva Territorial Atlixcáyotl, 72190. Torre 4 de Especialidades, Piso 8, Consultorio 3800, Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla. México.

[b] Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Av. 11 Pte 2316, Barrio de Santiago, 72410 Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla. México.

[c] Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Calle 13 Sur 2702, Los Volcanes, 72420. Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla. México.

Autor de Correspondencia: md.ivangonzalez.publications@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la telemedicina ha emergido como una alternativa eficaz para ampliar el acceso a la atención oncológica, particularmente en poblaciones con barreras geográficas o limitaciones físicas. No obstante, aún se desconoce si esta modalidad ofrece un nivel de satisfacción comparable al de la atención presencial. Este estudio tuvo como objetivo comparar la satisfacción general entre pacientes atendidos de manera presencial y aquellos atendidos mediante telemedicina en un centro oncológico privado en el Estado de Puebla, México utilizando la versión en español del cuestionario PSQ-18.

Métodos: estudio observacional, comparativo y transversal realizado en un centro oncológico privado de Puebla, México. Se incluyeron pacientes ≥18 años con neoplasia sólida o hematológica atendidos exclusivamente por una modalidad (presencial o telemedicina) y que respondieron el cuestionario PSQ-18. Se compararon los puntajes obtenidos entre modalidades y se exploraron asociaciones con nivel educativo y estadio clínico. La consistencia interna se evaluó con alfa de Cronbach y omega de McDonald.

Resultados: Se analizaron cuarenta cuestionarios (presencial n=30; telemedicina n=10). El grupo presencial tuvo mayor edad promedio (58, 2±8,3 vs 49, 6±16,3 años; p=0,035). El grupo de telemedicina mostró mayor proporción con escolaridad superior (90% vs 33.3%; p=0,003), mayor tiempo de seguimiento y mayor número de consultas (p<0.001). La satisfacción global fue alta y similar entre ambos grupos. La atención presencial obtuvo mayores puntajes en calidad técnica y modales interpersonales, mientras que la telemedicina mostró mayores puntajes en tiempo con el médico. No se observaron diferencias en comunicación, aspectos financieros ni accesibilidad/ conveniencia. La consistencia interna fue moderada (α=0,666; ω=0,685).

Conclusión: la telemedicina mostró satisfacción general comparable a la atención presencial, con diferencias por dominio. Estos hallazgos respaldan el uso de modelos híbridos adaptados al perfil clínico y sociodemográfico de los pacientes oncológicos.

Palabras clave: *telemedicina, neoplasias, satisfacción del paciente, calidad de vida, teleoncología, oncología médica.*

ABSTRACT

Introduction: Telemedicine has emerged as an effective alternative to expand access to oncology care, particularly for patients facing geographic barriers or physical limitations. However, it remains unclear whether telemedicine provides patient satisfaction levels comparable to those of in-person care. This study aimed to compare overall satisfaction between patients treated in person and those treated via telemedicine, at a private cancer center in the State of Puebla, Mexico, using the Spanish version of the PSQ-18 questionnaire.

Methods: We conducted an observational, comparative, cross-sectional study at a private oncology center in Puebla, Mexico. We included adults (≥18 years) with solid or hematologic malignancies who received care exclusively through one modality (in-person or telemedicine) and completed the PSQ-18 questionnaire were included. Global and subscale scores were compared between modalities. Internal consistency was assessed using Cronbach's alpha and McDonald's omega.

Results: A total of forty questionnaires were analyzed (in-person n=30; telemedicine n=10). The in-person group was older (58.2±8.3 vs 49.6±16.3 years; p=0.035). The telemedicine group showed a higher proportion of patients with higher education (90% vs 33.3%; p=0.003), longer follow-up, and a greater number of consultations (p<0.001). Overall satisfaction was high and similar in both groups. In-person visits achieved higher scores in technical quality and interpersonal manner, whereas telemedicine scored higher for time spent with the physician. No differences between-groups were observed for communication, financial aspects, or accessibility/convenience. Internal consistency was moderate (α=0.666; ω=0.685).

Conclusion: Telemedicine achieved overall satisfaction comparable to in-person care, with domain-specific differences. These findings support hybrid care models tailored to the clinical and sociodemographic profile of oncology patients.

Keywords: *telemedicine; neoplasms; patient satisfaction; teleoncology; quality of care.*

Esta obra está bajo Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

La telemedicina se ha consolidado como una estrategia para ampliar el acceso a la atención sanitaria mediante tecnologías de la información y la comunicación, permitiendo evaluación, tratamiento y seguimiento clínico a distancia. Tras la pandemia por la COVID-19, su implementación se aceleró de forma notable, evidenciando su viabilidad operativa y su potencial para reducir barreras de acceso a la atención especializada[1].

En Estados Unidos, diversos sistemas de salud reportaron que para febrero de 2021 el uso de la telemedicina había aumentado 38 veces en comparación con febrero de 2020[2], reflejando la rápida adopción de esta modalidad. En Latinoamérica, aunque existen iniciativas e investigación en telemedicina, su producción científica continúa siendo proporcionalmente limitada, lo que subraya la necesidad de generar evidencia contextualizada para la región[2].

Paralelamente, la expansión de la telemedicina ha abierto debates éticos y jurídicos relacionados con la confidencialidad, el manejo de información sensible y la relación médico-paciente. En México, el marco regulatorio en salud digital ha evolucionado en los últimos años; sin embargo, aún no existe una normatividad específica y plenamente consolidada para la atención médica a distancia[3].

En México, la telemedicina se institucionalizó en 2004 gracias a la creación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Posteriormente, el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-036-SSA3-2015 buscó establecer lineamientos para la atención médica a distancia, incluyendo requisitos de infraestructura, equipamiento y competencias del personal de salud. No obstante, dicho proyecto fue cancelado en 2018 tras determinarse que la atención remota comparte los mismos principios clínicos fundamentales que la consulta tradicional[4].

En oncología, la telemedicina ha evolucionado hacia un campo conocido como teleoncología, el cual integra diagnóstico, tratamiento, cuidados de soporte y seguimiento mediante plataformas seguras de comunicación y monitorización remota[5]. Su desarrollo responde a desafíos globales como la distribución desigual de especialistas, la concentración de servicios oncológicos en grandes ciudades y las barreras geográficas y económicas que enfrentan numerosos pacientes[5].

Diversos modelos han mostrado utilidad en la supervisión remota de tratamientos, el seguimiento clínico y la atención paliativa, con potencial para mejorar la continuidad asistencial y reducir cargas asociadas al traslado[6,7]. Estas ventajas resultan especialmente relevantes en regiones con infraestructura médica limitada, donde los pacientes deben recorrer largas distancias para acceder a atención especializada.

Entre las aplicaciones descritas se incluyen sistemas de supervisión remota de quimioterapia, en los cuales médicos generales y personal de enfermería en hospitales periféricos administran tratamientos bajo la guía en tiempo real de oncólogos ubicados en centros de referencia[7]. En cuidados paliativos, la telemedicina ha mostrado beneficios al facilitar ajustes terapéuticos, seguimiento sintomático y acompañamiento familiar sin la necesidad de desplazamientos frecuentes[8].

Asimismo, la teleoncología ha ampliado la disponibilidad de servicios de apoyo psicológico. Considerando que los pacientes oncológicos suelen presentar altos niveles de angustia, los grupos terapéuticos virtuales han surgido como una alternativa eficaz para mejorar adherencia y reducir desigualdades geográficas en el acceso a estas intervenciones[9].

La satisfacción del paciente constituye un indicador fundamental de calidad asistencial, particularmente al comparar modalidades presenciales y virtuales, donde pueden variar la interacción interpersonal, la empatía percibida, la comunicación y la eficiencia

del proceso de atención. Entre los instrumentos disponibles, el *Patient Satisfaction Questionnaire Short Form* (PSQ-18) permite evaluar dominios como satisfacción general, comunicación, calidad técnica, modales interpersonales, tiempo con el médico, accesibilidad y aspectos financieros, siendo una herramienta validada en distintos contextos y culturas[10–12].

Aunque múltiples estudios han documentado los beneficios de la telemedicina, como la reducción de costos, el aumento en accesibilidad y la continuidad del tratamiento, persisten dudas sobre si esta logra niveles de satisfacción comparables a la atención presencial. Los resultados publicados hasta ahora han sido heterogéneos y parecen depender del contexto sanitario, la población estudiada y el tipo de intervención aplicada[13–16].

En México, donde persisten brechas regionales en el acceso a servicios oncológicos especializados, evaluar la experiencia del paciente puede orientar estrategias de implementación de modelos híbridos y optimización de recursos[6]. Por ello, el objetivo principal de este estudio fue comparar la satisfacción global y por subescalas entre pacientes atendidos de manera presencial y aquellos atendidos mediante telemedicina en el Centro Oncológico Integral del Hospital Ángeles Puebla utilizando la versión en español del cuestionario PSQ-18.

METODOLOGÍA

Diseño, ámbito y población de estudio:

Se realizó un estudio observacional, comparativo y transversal en el Centro Oncológico Integral del Hospital Ángeles, Puebla, México. Se incluyeron cuestionarios de pacientes ≥18 años con diagnóstico histopatológico de neoplasia sólida o hematológica que hubieran recibido al menos una consulta médica en modalidad presencial o por telemedicina y aceptaran participar de manera voluntaria respondiendo una encuesta de satisfacción. Se excluyeron los cuestionarios incompletos o con información insuficiente para el cálculo de las subescalas del instrumento.

Instrumento de evaluación:

La satisfacción se evaluó mediante el *Patient Satisfaction Questionnaire Short Form (PSQ-18)*[17], instrumento compuesto por dieciocho ítems con escala tipo *Likert* de 5 puntos (1 = «Muy de acuerdo», 5 = «Muy en desacuerdo») y organizado en siete subescalas: satisfacción general (ítems 3 y 17), calidad técnica (2, 4, 6 y 14), modales/ manera interpersonal (10 y 11), comunicación (1 y 13), aspectos financieros (5 y 7), tiempo con el médico (12 y 15) y accesibilidad/ conveniencia (8, 9, 16 y 18). Adicionalmente, se recolectaron variables sociodemográficas y clínicas, incluyendo edad, sexo, nivel educativo, sitio del tumor primario, estadio clínico, tiempo de seguimiento y número de consultas registradas.

Procedimiento de aplicación

El cuestionario se aplicó inmediatamente después de la atención médica. Se administró mediante formulario electrónico (*Google Forms*) o de forma presencial con apoyo de un investigador capacitado, con el fin de facilitar la comprensión de los ítems y reducir errores de captura.

Dado el uso de modalidades mixtas de aplicación, esta condición fue considerada posteriormente en la interpretación de resultados como posible fuente de sesgo de medición.

Procesamiento de puntajes

Los ítems con redacción negativa del PSQ-18 fueron recodificados conforme al manual original del instrumento (inversión 1↔5; 2↔4; el valor de 3 se mantuvo sin cambios), de manera que puntajes más altos indican mayor satisfacción, de acuerdo con

el manual del PSQ-18. De tal manera se garantiza que valores mayores reflejan mayor satisfacción. Posteriormente, se calcularon puntajes por subescala como el promedio de los ítems que la integran, obteniéndose valores en un rango de 1 a 5. Dada la naturaleza ordinal de los puntajes (rango 1–5) y el efecto techo observado en algunas subescalas, se priorizó la presentación como mediana (RIQ) y la comparación no paramétrica cuando correspondió.

Tamaño de muestra

El tamaño muestral mínimo para estudio piloto se estimó con la fórmula propuesta por Viechtbauer et al.[18], definiéndose una muestra mínima de 39 pacientes.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con *Jamovi* versión 2.6.44. Las variables cuantitativas se describieron como media ± desviación estándar (DE) cuando presentaron distribución normal. En caso contrario, se reportaron como mediana y rango intercuartílico (RIQ). La normalidad se evaluó mediante la prueba de *Shapiro–Wilk* y, cuando fue pertinente, se complementó con medidas de forma (asimetría y curtosis).

Para la comparación entre modalidades de atención (presencial vs telemedicina), los puntajes del PSQ-18 (global y por subescalas) se compararon mediante t de Student para muestras independientes cuando se cumplieron los supuestos de normalidad; en caso contrario, se utilizó la prueba U de Mann–Whitney. Las variables categóricas (p. ej., sexo, nivel educativo por categorías y estadio clínico) se compararon mediante chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher cuando se identificaron frecuencias esperadas pequeñas. La consistencia interna del PSQ-18 se evaluó mediante alfa de Cronbach y omega de McDonald para el puntaje global. Todas las pruebas fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características generales de la muestra

Se incluyeron cuarenta cuestionarios correspondientes a pacientes atendidos exclusivamente en una de las dos modalidades de atención: treinta en modalidad presencial y diez mediante telemedicina (Tabla I).

Tabla I. Características basales de la población por modalidad de atención

	Presencial (n=30)	Telemedicina (n=10)	p
Sexo (%)			0,7
Femenino	21 (70%)	6 (60%)	
Masculino	9 (30%)	4 (40%)	
Edad (media ± DE)	58.2 (8,3)	49.6 (16,3)	0,035*
Nivel educativo (%)			0,003*
Básico	20 (66,7%)	1 (10%)	
Superior	10 (33,3%)	9 (90%)	
Sitio primario			
Colorrectal	4 (13,3%)	0 (0%)	
Cérvix	2 (6,7%)	1 (10%)	
Linfoma	3 (10%)	0 (0%)	
Mama	9 (30%)	2 (20%)	
Piel	3 (10%)	1 (10%)	
Riñón	3 (10%)	1 (10%)	
Tiroides	2 (6,7%)	1 (10%)	
Otro	4 (13,3%)	4 (40%)	
Estadio clínico (%)			0,029*
I	17 (56,7%)	3 (30%)	
II	10 (33,3%)	3 (30%)	
III	3 (10%)	1 (10%)	
IV	0	3 (30%)	
Núm. consultas (mediana [RIQ])	5 (3-6)	13 (8,25-14)	<0,001*
Meses seguimiento (mediana [RIQ])	4 (2,25-8)	24 (14,5-36)	<0,001*

Nota: Los datos se presentan como media ± DE o mediana (RIQ) según su distribución. El valor de p corresponde a las comparaciones realizadas entre grupos mediante t de Student o U de Mann–Whitney para variables continuas y prueba exacta de Fisher o χ^2 para categóricas (de acuerdo con su distribución y número de frecuencias esperadas). RIQ = rango intercuartílico; DE = desviación estándar.

El diagnóstico más frecuente fue cáncer de mama (27,5%), seguido de cáncer de colon, renal y melanoma (10% cada uno). En conjunto el 82% de los pacientes se encontraba en estadios clínicos I-II. Asimismo, el 52.5% de la muestra presentó nivel educativo básico. La distribución del sitio tumoral por modalidad de atención se presenta en la Figura 1.

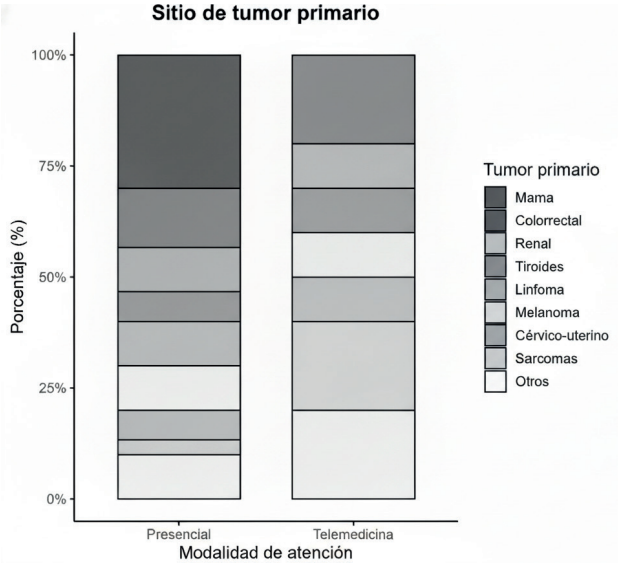


Figura 1. Distribución de sitio primario de las neoplasias de acuerdo con la modalidad de atención recibida: El tipo de cáncer más frecuente fue cáncer de mamá (27.5% de la muestra), en la categoría otros se incluyen cáncer de próstata, vejiga y de ovario.

La edad difirió entre modalidades de atención (p = 0,035); con mayor promedio en el grupo presencial (58,2 ± 8,3 años) en comparación con telemedicina (49,6 ± 16,3 años). De igual forma, se observaron diferencias en la distribución del nivel educativo entre grupo. En la modalidad de telemedicina predominó el nivel superior (90%), mientras que en la atención presencial esta proporción fue menor (33,3%) (Fisher, p = 0,003).

Respecto al estadio clínico, la distribución también difirió entre modalidades (Fisher, p = 0,029). Ningún paciente en modalidad presencial se encontraba en estadio IV, mientras que en telemedicina esta categoría representó el 30% de los casos correspondientes a estadio IV.

Adicionalmente, el grupo de telemedicina presentó mayor tiempo de seguimiento y mayor número de consultas registradas en comparación con el grupo presencial (mediana de seguimiento 24 vs. 4 meses; consultas 13 vs. 5; ambos p < 0,001).

Puntajes del PSQ-18

Como se muestra en la Tabla II y se representa gráficamente en la Figura 2, los puntajes de satisfacción fueron globalmente elevados en ambas modalidades, con tendencia a valores cercanos al máximo posible en varias subescalas, lo que sugiere un efecto techo, particularmente en calidad técnica y modales interpersonales.

Tabla II Puntajes de los distintos dominios evaluados por el PSQ-18

	Presencial	Telemedicina	*p*
Satisfacción general	5 (4,5-5)	5 (4,5-5)	0,841
Calidad técnica	5 (5-5)	4.88 (4,75-5)	<0,001*
Modales interpersonales	5 (5-5)	4.75 (4,5-5)	<0,001*
Comunicación	5 (4,5-5)	5 (5-5)	0,219
Aspectos financieros	3 (2,5-3.5)	3 (3-3)	0,833
Tiempo con el doctor	3,5 (3-4)	4.75 (4-5)	0,003
Accesibilidad y conveniencia	4,75 (4,5-4,75)	4.5 (4-4,88)	0,139

Nota: Los datos se presentan como mediana (RIQ) por su distribución. El valor de p corresponde a las comparaciones realizadas entre grupos mediante la prueba de U de Mann–Whitney.

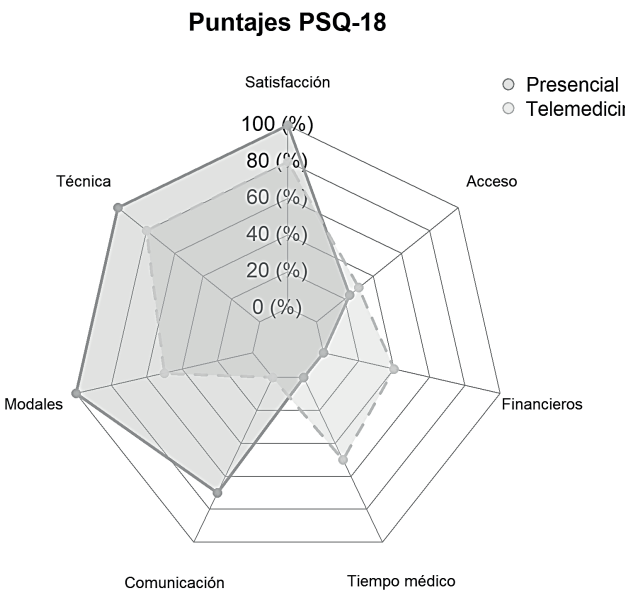


Figura 2. Puntajes otorgados a cada aspecto evaluado del PSQ-18 de acuerdo con modalidad de atención: En el grafico se encuentran normalizados los puntajes donde un 100% es equivalente a un 5 en la valoración otorgada.

La puntuación de satisfacción general fue alta y no mostró diferencias estadísticamente significativas entre atención presencial y telemedicina (p=0841).

En el análisis por dominios, la modalidad presencial obtuvo puntuaciones significativamente mayores en calidad técnica y modales/manera interpersonal (p < 0,001 en ambos casos). Por otro lado, la telemedicina mostró puntuaciones superiores en la subescala tiempo con el médico (p = 0,003).

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre modalidades en las subescalas de comunicación, aspectos financieros ni accesibilidad/ conveniencia. La comparación gráfica de las dimensiones del PSQ-18 entre la atención presencial y la telemedicina se presenta en la Figura 3.

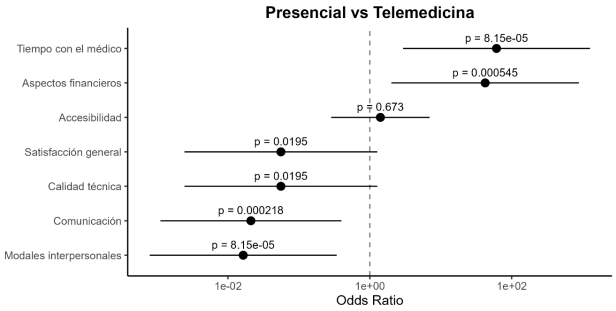


Figura 3. Comparación de las dimensiones del PSQ-18 entre atención presencial y telemedicina (Odds Ratio): valores de OR < 1 favorecen la atención presencial, mientras que OR > 1 favorecen la telemedicina. Las diferencias significativas se muestran con sus valores de p correspondientes.

La consistencia interna global del instrumento en la muestra analizada fue moderada, con un alfa de Cronbach de 0.666 y un omega de McDonald de 0.685.

Análisis exploratorios según variables clínicas y sociodemográficas

De forma exploratoria, se compararon los puntajes del PSQ-18 según algunas características clínicas y sociodemográficas de la muestra.

Al estratificar por nivel educativo, se observaron diferencias en las subescalas de calidad técnica y modales/manera interpersonal (U de Mann–Whitney = 147; p = 0.014 en ambos casos). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en satisfacción general (p = 0.591), comunicación (p = 0.871), aspectos financieros (p = 0.694) ni accesibilidad/conveniencia (p = 0.322). Tampoco se observaron diferencias en el tiempo de seguimiento (p = 0.081) aunque el número de consultas mostró una tendencia marginal (p=0.051).

Al comparar las subescalas del PSQ-18 entre distintos estadios clínicos mediante la prueba de Kruskal–Wallis, se identificaron diferencias globales en calidad técnica (χ^2=10.39; gl=3; p=0.016, ε^2=0.266) y tiempo con el médico (χ^2=9.61; gl=3; p=0.022, ε^2=0.246), lo que sugiere un tamaño de efecto moderado.

No se observaron diferencias significativas entre estadios en satisfacción general (p=0.462; ε^2=0.066), modales interpersonales (p=0.367; ε^2=0.081), comunicación (p=0.321; ε^2=0.090), aspectos financieros (p=0.670; ε^2=0.040) ni accesibilidad/conveniencia (p=0.283; ε^2=0.098).

En las comparaciones dos a dos (Dwass–Steel–Critchlow–Fligner), para calidad técnica se observó una diferencia significativa entre estadio I y estadio IV (W=–4.192; p=0.016). Para tiempo con el médico, se identificó diferencia significativa entre estadio II y estadio IV (W=3.809; p=0.036), con tendencia adicional entre estadio I y estadio IV (W=3.565; p=0.057).

Dado el tamaño muestral reducido en algunos subgrupos, estos hallazgos deben interpretarse como exploratorios.

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo comparar la satisfacción de pacientes oncológicos atendidos de manera presencial y mediante telemedicina en un mismo centro asistencial y bajo seguimiento del mismo médico tratante, utilizando el cuestionario PSQ-18. En términos generales, ambos grupos reportaron niveles elevados de satisfacción y no se observaron diferencias significativas en la puntuación global, lo que sugiere que ambas modalidades pueden constituir alternativas aceptables dentro de la atención oncológica ambulatoria.

No obstante, el análisis por dominios mostró diferencias relevantes. La atención presencial obtuvo puntuaciones superiores en calidad técnica y modales/ manera interpersonal, hallazgo que podría explicarse por ventajas inherentes al encuentro cara a cara. La interacción presencial permite realizar exploración física, interpretar con mayor amplitud señales no verbales y fortalecer la percepción de cercanía, empatía y acompañamiento clínico. En oncología, donde con frecuencia se abordan síntomas complejos, incertidumbre diagnóstica y decisiones terapéuticas sensibles, estos elementos pueden tener un peso importante en la experiencia del paciente.

Estos resultados coinciden con estudios previos que han documentado una preferencia parcial por la atención presencial. En una cohorte amplia de más de mil pacientes, la mayoría expresó preferencia por consultas cara a cara sobre la telemedicina, influida por factores como estado de salud, familiaridad tecnológica y expectativas respecto al contacto médico directo[16]. En conjunto, estos hallazgos sugieren que, aunque la telemedicina ofrece ventajas logísticas, la consulta presencial continúa conservando valor diferencial en dimensiones relacionales y perceptivas de la atención.

Por otra parte, la modalidad de telemedicina mostró puntuaciones superiores en la subescala tiempo con el médico. Este resultado podría relacionarse con una menor percepción de prisa, mayor puntualidad, reducción de interrupciones asociadas al flujo institucional o una mejor disposición del paciente al evitar traslados y tiempos de espera. En enfermedades crónicas como el cáncer, donde el seguimiento continuo y la resolución periódica de dudas forman parte del proceso asistencial, esta percepción puede traducirse en mayor satisfacción funcional.

En ambas modalidades, la subescala con menor puntuación correspondió a aspectos financieros. Considerando que el estudio se desarrolló en un entorno privado, este hallazgo podría reflejar sensibilidad de los pacientes hacia costos directos de consulta, estudios complementarios o tratamiento, independientemente de la modalidad asistencial. Esto sugiere que la percepción económica continúa siendo un componente relevante de la experiencia del paciente oncológico incluso cuando la satisfacción clínica es elevada.

No se observaron diferencias entre modalidades en comunicación, aspectos financieros ni accesibilidad/ conveniencia. Particularmente, la

ausencia de una ventaja clara para telemedicina en accesibilidad/ conveniencia resulta relevante, ya que en teoría esta modalidad debería beneficiar dicho dominio. Una posible explicación incluye las barreras tecnológicas persistentes, la conectividad irregular, la alfabetización digital heterogénea, las dificultades administrativas o las preferencias culturales por la consulta presencial. Estos factores resaltan que la implementación tecnológica, por sí sola, no garantiza una mejor experiencia percibida.

Las diferencias basales identificadas entre grupos, especialmente en edad, nivel educativo, estadio clínico, tiempo de seguimiento y número de consultas sugieren que la elección de modalidad no ocurrió al azar, sino probablemente influida por necesidades clínicas, condiciones funcionales, trayectoria asistencial o preferencias individuales. En consecuencia, existe una posibilidad de confusión residual propia del diseño observacional, por lo que los resultados comparativos deben interpretarse con cautela.

De manera adicional, se identificaron diferencias exploratorias según nivel educativo y estadio clínico en algunas subescalas, particularmente calidad técnica y tiempo con el médico. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la experiencia del paciente no depende exclusivamente de la modalidad de consulta, sino también de variables clínicas y sociodemográficas que modulan expectativas, necesidades y percepción del servicio recibido. Otra limitación potencial deriva del uso de modalidades mixtas para la aplicación del cuestionario (autoadministrado en formato electrónico o asistido por un investigador). Aunque esta estrategia buscó facilitar la comprensión y reducir la pérdida de datos, no puede excluirse un posible sesgo de medición, especialmente en participantes con menor escolaridad o familiaridad digital.

Asimismo, el tamaño muestral reducido (en particular del grupo de telemedicina) limita la potencia estadística para detectar diferencias pequeñas y restringe la posibilidad de desarrollar modelos multivariables más robustos. El efecto techo observado en varias subescalas del PSQ-18 también pudo disminuir la sensibilidad del instrumento para discriminar matices entre modalidades en un escenario de satisfacción global alta.

Entre las fortalezas del estudio destaca el uso de un instrumento internacionalmente validado, la comparación de ambas modalidades dentro del mismo entorno institucional y la evaluación de pacientes atendidos por el mismo médico tratante, lo que reduce variabilidad asociada a estilos de comunicación o práctica clínica entre profesionales distintos.

Desde una perspectiva aplicada, los hallazgos apoyan la utilidad de modelos híbridos de atención oncológica. La telemedicina podría priorizarse en consultas de seguimiento, revisión de resultados, vigilancia clínica y ajustes terapéuticos en pacientes estables, mientras que la atención presencial podría reservarse para primeras valoraciones, situaciones que requieran exploración física, comunicación de noticias complejas o decisiones terapéuticas de alto impacto.

Futuros estudios deberían incluir muestras más amplias y balanceadas entre modalidades, así como diseños prospectivos con análisis ajustados por variables clínicas y sociodemográficas. También sería valioso incorporar desenlaces complementarios como calidad de vida, carga del cuidador, costos indirectos, tiempos de traslado y preferencia del paciente, con el fin de identificar en qué subgrupos la teleoncología ofrece mayor beneficio.

CONCLUSIÓN

En esta muestra de pacientes oncológicos, la telemedicina mostró niveles de satisfacción global comparables a la atención presencial. No obstante, se identificaron diferencias específicas por dominio: la consulta presencial obtuvo mejores puntuaciones

en calidad técnica y modales interpersonales, mientras que la telemedicina destacó en tiempo con el médico.

Estos hallazgos sugieren que ambas modalidades pueden desempeñar funciones complementarias dentro de la atención oncológica. En este contexto, los modelos híbridos podrían representar una estrategia eficiente y centrada en el paciente, al combinar la cercanía clínica de la atención presencial con la flexibilidad operativa de la consulta virtual.

Se requieren estudios prospectivos con muestras mayores y análisis ajustados para confirmar estos resultados e identificar qué perfiles de pacientes podrían beneficiarse en mayor medida de cada modalidad asistencial.

DECLARACIONES ÉTICAS

Aprobación ética y consentimiento informado

El estudio fue aprobado por el comité de investigación y el comité de ética en investigación del Hospital Ángeles Puebla, con número de registro: CI-072-2024. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado previo a la aplicación del cuestionario.

Confidencialidad de los datos

La información recolectada fue manejada de forma confidencial y anonimizada, conforme a los principios éticos vigentes para investigación en seres humanos.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Financiamiento

No se recibió ningún financiamiento para la realización de esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con el presente trabajo.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al equipo del Centro Oncológico Integral y del Hospital Ángeles Puebla.

REFERENCIAS

1. Gupta R, Gamad RS, Bansod P. Telemedicine: a brief analysis. Cogent Eng. 2014;1(1):966459. doi: https://doi.org/10.1080/23311916.2014.966459
2. Ramirez Oviedo GA, Ortiz Quiñones ZY, Andrade Diaz KV. Telesalud y telemedicina: un viaje a través de la investigación bibliométrica en salud. Revista Espacios. 2025;46(2):213-231. doi: https://doi.org/10.48082/espacios-a25v46n02p17
3. Pascual-de la Pisa B, García-Lozano MJ, González-Lama J. Aspectos legales de la telemedicina. FMC. 2021;28(10):544-550. doi: https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.02.010
4. Secretaría de Salud. Aviso de Cancelación del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-036-SSA3-2015, para la regulación de la atención médica a distancia, publicado para consulta pública en el Diario Oficial de la Federación el 21 de diciembre de 2015. Diario Oficial de la Federación. 2018 abr 27.
5. Kermani F, Orooji A, Sheikhtaheri A. Teleoncology for children with cancer: a scoping review on applications and outcomes. Int J Med Inform. 2020;139:104118. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2020.104118
6. Sirintrapun SJ, Lopez AM. Telemedicine in cancer care. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:540-545. doi: https://doi.org/10.1200/EDBK_200141
7. Jhaveri D, Larkins S, Kelly J, Sabesan S. Remote chemotherapy supervision model for rural cancer care: perspectives of health professionals. Eur J Cancer Care (Engl). 2016;25(1):93-98. doi: https://doi.org/10.1111/ecc.12309

8. Worster B, Swartz K. Telemedicine and palliative care: an increasing role in supportive oncology. Curr Oncol Rep. 2017;19(6):37. doi: https://doi.org/10.1007/s11912-017-0600-y

9. Melton L, Brewer B, Kolva E, Joshi T, Bunch M. Increasing access to care for young adults with cancer: results of a quality-improvement project using a novel telemedicine approach to supportive group psychotherapy. Palliat Support Care. 2017;15(2):176-180. doi: https://doi.org/10.1017/S1478951516000572

10. Hajesmaeel-Gohari S, Bahaadinbeigy K. The most used questionnaires for evaluating telemedicine services. BMC Med Inform Decis Mak. 2021;21(1):36. doi: https://doi.org/10.1186/s12911-021-01407-y

11. Thayaparan AJ, Mahdi E. The Patient Satisfaction Questionnaire Short Form (PSQ-18) as an adaptable, reliable, and validated tool for use in various settings. Med Educ Online. 2013;18:21747. doi: https://doi.org/10.3402/meo.v18i0.21747

12. Tselapedi-Sekeitto B, Rocha T, Sowerby LJ, Rotenberg B, Biadsee A. Telemedicine as an environmental ally: the social, financial, and environmental impact of virtual care in the otolaryngology clinic. Am J Otolaryngol. 2023;44(2):103791. doi: https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.103791

13. Russo JE, McCool RR, Davies L. VA telemedicine: an analysis of cost and time savings. Telemed J E Health. 2016;22(3):209-215. doi: https://doi.org/10.1089/tmj.2015.0055

14. Zanaboni P, Scalvini S, Bernocchi P, Borghi G, Tridico C, Masella C. Teleconsultation service to improve healthcare in rural areas: acceptance, organizational impact and appropriateness. BMC Health Serv Res. 2009;9:238. doi: https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-238

15. Ebbert JO, Ramar P, Tulledge-Scheitel SM, Njeru JW, Rosedahl JK, Roellinger D, et al. Patient preferences for telehealth services in a large multispecialty practice. J Telemed Telecare. 2023;29(4):298-303. doi: https://doi.org/10.1177/1357633X20980302

16. Moulaei K, Sheikhtaheri A, Fatehi F, Shanbehzadeh M, Bahaadinbeigy K. Patients' perspectives and preferences toward telemedicine versus in-person visits: a mixed-methods study on 1226 patients. BMC Med Inform Decis Mak. 2023;23(1):261. doi: https://doi.org/10.1186/s12911-023-02348-4

17. Marshall GN, Hays RD. The Patient Satisfaction Questionnaire Short-Form (PSQ-18). Santa Monica (CA): RAND Corporation; 1994. Report No.: P-7865.

18. Viechtbauer W, Smits L, Kotz D, Budé L, Spigt M, Serroyen J, et al. A simple formula for the calculation of sample size in pilot studies. J Clin Epidemiol. 2015;68(11):1375-1379. doi: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.04.014

19. Gajarawala SN, Pelkowski JN. Telehealth benefits and barriers. J Nurse Pract. 2021;17(2):218-221. doi: https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.09.013

20. Barney A, Mendez-Contreras S, Hills NK, Buckelew SM, Raymond-Flesch M. Telemedicine in an adolescent and young adult medicine clinic: a mixed methods study. BMC Health Serv Res. 2023;23(1):680. doi: https://doi.org/10.1186/s12913-023-09634-x

21. Cui F, Zhang X, He X, Liu D, Shi J, Ye M, et al. Clinical applications of telemedicine services using a regional telemedicine platform for cancer treatment: a cross-sectional study. BMC Cancer. 2024;24(1):808. doi: https://doi.org/10.1186/s12885-024-12563-5

DOI: https://doi.org/10.62954/ehh56y94 Revista Mexicana de Investigación Médica Número 5 Mayo-Octubre pp 53-65
Recepción: 28/03/2025
Aceptado: 2/07/2026
Publicado en línea: 02/09/2026

ARTÍCULO ORIGINAL

SENTIDO DE COHERENCIA Y DESVENTAJA VOCAL AUTORREPORTADA EN ADULTOS DE CÓRDOBA, ARGENTINA

UN ESTUDIO EXPLORATORIO

SENSE OF COHERENCE AND SELF-REPORTED VOCAL DISABILITY IN ADULTS IN CÓRDOBA, ARGENTINA: AN EXPLORATORY STUDY

Lucia López Brondo[a*], Victoria Pairola[a], Silvana Valeria Serra[a]

[a]Escuela de Fonoaudiología, Departamento Raquel Maurette, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Av. Enrique Barros s/n, Ciudad Universitaria, Córdoba (X5000HUA), Argentina.

***Autor de correspondencia:** lucialopez@mi.unc.edu.ar*

RESUMEN

La salud, entendida desde un enfoque salutogénico, se vincula con la capacidad de las personas para movilizar recursos que favorecen su bienestar. En este marco, el sentido de coherencia (SOC) constituye un recurso psicológico global asociado con la forma en que los individuos comprenden, gestionan y otorgan significado a sus experiencias, lo que podría influir en la percepción de la salud en distintos dominios, incluida la voz. El presente estudio tuvo como objetivo explorar la relación entre el SOC y la desventaja vocal autorreportada (DVA) en adultos residentes en la provincia de Córdoba, Argentina, durante el período 2024–2025. Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, descriptivo-correlacional y de corte transversal en una muestra de 183 adultos residentes en la provincia de Córdoba, con predominio del sexo femenino (78%) y una media de edad de cuarenta años. El 55% de los participantes refirió presentar al menos un antecedente de salud previo o actual. Dentro de los antecedentes autoinformados se incluyeron antecedentes vocales, cardiovasculares, endocrinos, gastrointestinales, auditivos, entre otros. Se aplicó un cuestionario digital que incluyó variables sociodemográficas, la versión en español de la Escala de Sentido de Coherencia (SOC-13), basada en adaptaciones transculturales realizadas en población hispanohablante, y el Índice de Desventaja Vocal abreviado (IDV-10), validado para población argentina. Se realizaron análisis descriptivos e inferenciales mediante coeficiente de Spearman, Chi-cuadrado y Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Los resultados evidenciaron una correlación negativa débil pero significativa entre el SOC global y la DVA ($\varrho = -0,17$; $p = 0,025$), lo que indicó que mayores niveles de SOC se asociaron con menor impacto vocal percibido. Sin embargo, no se observaron asociaciones significativas en los análisis categóricos. Al analizar las dimensiones del SOC, sólo la comprensibilidad mostró asociación significativa, en un sentido no concordante con lo esperado, vinculándose con mayor reporte de dificultades vocales. En conclusión, el SOC se relaciona con la DVA de manera limitada y no uniforme, al sugerir una influencia parcial y dependiente de múltiples factores.

Palabras clave: *sentido de coherencia, voz, desventaja vocal autorreportada, autoinforme, calidad de vida, adulto, factores psicosociales.*

ABSTRACT

Health, from a salutogenic perspective, is associated with individuals' ability to mobilize resources that support their well-being. Within this framework, the sense of coherence (SOC) is a global psychological resource related to how individuals comprehend, manage, and find meaning in their experiences, which may influence health perception across different domains, including voice. This study aimed to explore the relationship between SOC and self-reported vocal handicap (SRVH) in adults living in Córdoba, Argentina, during 2024–2025. A quantitative, observational, descriptive-correlational, and cross-sectional study was conducted in a sample of 183 adults residing in the province of Córdoba, predominantly female (78.0%), with a mean age of forty years. Fifty-five percent of participants reported at least one previous or current pathology, mainly voice, cardiovascular, endocrine, gastrointestinal, and auditory disorders. A digital questionnaire was administered, including sociodemographic variables, the Spanish version of the Sense of Coherence Scale (SOC-13), based on cross-cultural adaptations conducted in Spanish-speaking populations, and the abbreviated Índice de Desventaja Vocal (IDV-10), validated for the Argentine population. Descriptive and inferential analyses were performed using Spearman's correlation, Chi-square test, and Kruskal–Wallis test ($p < 0.05$). Results showed a weak but statistically significant negative correlation between global SOC and SRVH ($\varrho = -0.17$; $p = 0.025$), indicating that higher SOC levels were associated with lower perceived vocal impact. However, no significant associations were found in categorical analyses. When analyzing SOC dimensions, only comprehensibility showed a significant association, in a direction not consistent with theoretical expectations, being linked to greater self-reported vocal difficulties. In conclusion, SOC is related to SRVH in a limited and non-uniform manner, suggesting a partial and context-dependent influence on vocal self-perception.

Keywords: *Sense of Coherence; Voice; Self-Reported Vocal Handicap; Self Report; Quality of Life; Adult; Psychosocial Factors.*

Esta obra está bajo Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

La salud se entiende como un proceso dinámico, integral y continuo, resultado de la interacción entre factores biológicos, psicológicos, sociales y culturales. Este enfoque reconoce que el bienestar no depende únicamente del funcionamiento orgánico, sino también de la capacidad del individuo para afrontar y adaptarse a las tensiones cotidianas mediante la movilización de recursos personales y contextuales[1]. En este sentido, la salud se configura como una experiencia compleja que integra dimensiones objetivas y subjetivas, en constante interacción con el entorno.

En este marco, la salutogénesis, propuesta por Antonovsky, introduce un cambio de paradigma al desplazar la atención desde los factores asociados a la enfermedad hacia aquellos que promueven y sostienen la salud [2]. Este modelo plantea que las personas transitan de manera continua entre los polos de salud y enfermedad, en función de su capacidad de autorregulación y adaptación frente a las demandas del contexto[3]. Dentro de esta perspectiva, el sentido de coherencia (SOC) se define como un recurso psicológico global que expresa la orientación del individuo hacia la comprensión, manejabilidad y significatividad de las experiencias vitales. La comprensión refiere a la capacidad de percibir los estímulos internos y externos como estructurados, predecibles y comprensibles; la manejabilidad alude a la percepción de disponer de recursos suficientes para afrontar las demandas del entorno; y la significatividad se relaciona con la capacidad de otorgar sentido y valor a dichas experiencias [4].

Estudios realizados en distintos contextos socioculturales han asociado niveles elevados de SOC con mejores indicadores de salud percibida, bienestar psicológico y calidad de vida[5]. Un SOC elevado se ha asociado con estrategias de afrontamiento más adaptativas, mayor bienestar subjetivo y una mejor percepción de la salud y la calidad de vida, actuando como factor protector frente al estrés y diversas condiciones crónicas[6]. Asimismo, se ha planteado una relación bidireccional entre el SOC y la salud, en la medida en que un estado sostenido de bienestar puede fortalecer este recurso, al tiempo que un alto SOC favorece la adopción de conductas saludables y estrategias de autocuidado[7].

En el campo fonoaudiológico, estos postulados adquieren particular relevancia, dado que los procesos comunicativos y sensoriales se encuentran estrechamente vinculados con la participación social, la autonomía y el funcionamiento cotidiano[8]. En este sentido, la voz constituye un fenómeno complejo que trasciende los mecanismos fisiológicos implicados en su producción, al involucrar dimensiones comunicativas, emocionales y sociales que le otorgan significado en la vida diaria[9]. Desde un enfoque biopsicosocial, la salud vocal no se define únicamente por la ausencia de alteraciones orgánicas, sino también por el impacto que la voz tiene en el desempeño funcional de las personas[10]. Del mismo modo, las alteraciones vocales pueden generar repercusiones significativas sobre la calidad de vida y el bienestar cotidiano[11].

La evaluación de la desventaja vocal autorreportada (DVA) resulta relevante debido a que la experiencia subjetiva del funcionamiento vocal no siempre se corresponde con parámetros objetivos de la función vocal[12]. Esta perspectiva subraya la importancia de incorporar medidas de autorreporte en la evaluación fonoaudiológica y considerar el impacto funcional y emocional asociado al uso de la voz[13]. Esta también constituye un recurso central para la comunicación interpersonal, la interacción social y la construcción de la identidad del hablante[14]. En este sentido, las dificultades percibidas en el uso vocal pueden afectar distintas dimensiones del bienestar cotidiano[15]. A fines de la década de los noventa comenzaron a desarrollarse herramientas

de autorreporte orientadas a evaluar el impacto subjetivo de las alteraciones vocales[10]. Posteriormente, este tipo de instrumentos fue ampliamente utilizado y validado en distintos contextos clínicos y poblacionales[11]. Del mismo modo, algunas investigaciones destacaron el valor complementario de las medidas de autorreporte respecto de la evaluación clínica tradicional[16]. Otras señalaron su utilidad para comprender el impacto subjetivo de las dificultades vocales en la vida cotidiana[11].

En este marco, el SOC, en tanto recurso asociado con la regulación emocional, las estrategias de afrontamiento y la percepción de control[17], podría vincularse con la manera en que las personas experimentan y valoran el impacto de su voz en la vida diaria. Un SOC elevado podría favorecer una interpretación más adaptativa de las demandas comunicativas y una mejor gestión de las exigencias asociadas al uso de la voz. Por el contrario, niveles bajos podrían limitar la movilización de estos recursos y aumentar la vulnerabilidad frente a situaciones de estrés, con posibles repercusiones en la percepción subjetiva de la salud vocal[2].

No obstante, la relación entre el SOC y la DVA no puede asumirse de manera directa, ya que la experiencia vocal se encuentra modulada por múltiples factores situacionales, tales como las demandas comunicativas, el contexto laboral y las exigencias sociales, que interactúan con procesos de autorregulación corporal y emocional asociados al uso de la voz[18]. En consecuencia, el vínculo entre los recursos asociados al SOC y la percepción subjetiva del impacto vocal podría configurarse de manera compleja y no necesariamente lineal, lo que plantea la necesidad de indagar empíricamente esta relación[19].

A pesar del creciente interés por el SOC en distintos dominios de la salud, persiste un vacío de conocimiento respecto de su posible asociación con la percepción de desventaja vocal en la población adulta.

En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo explorar la relación entre los puntajes obtenidos en la escala SOC-13 y el cuestionario IDV-10 en adultos residentes en la provincia de Córdoba, Argentina, durante el período 2024–2025.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Se adoptó un enfoque cuantitativo con un diseño observacional, descriptivo-correlacional y de corte transversal.

Población y Muestra

La población de estudio estuvo compuesta por adultos mayores de dieciocho años, de ambos sexos, residentes en la provincia de Córdoba, Argentina.

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, complementado con la técnica de bola de nieve. La muestra final quedó conformada por 183 participantes que aceptaron participar voluntariamente, firmaron el consentimiento informado y completaron íntegramente el formulario de recolección de datos. Los participantes fueron reclutados entre los años 2024 y 2025 mediante difusión virtual y presencial. La convocatoria virtual se realizó a través del envío del formulario digital por correo electrónico y aplicaciones de mensajería instantánea a contactos personales. La convocatoria presencial se efectuó durante campañas de promoción de la salud auditiva y vocal, así como en el Departamento «Raquel Maurette» de la Escuela de Fonoaudiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

No se realizó cálculo previo del tamaño muestral ni selección aleatoria de participantes, debido al carácter exploratorio del estudio y a las condiciones de accesibilidad de la población durante el período de recolección.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Se incluyeron personas adultas mayores de diecicocho años, residentes en la provincia de Córdoba, Argentina, que aceptaron participar voluntariamente y completaron el formulario de recolección de datos. No se estableció como criterio de inclusión la presencia de una patología vocal, debido a que la percepción subjetiva de la voz puede verse influida por factores individuales, comunicativos y contextuales, no limitándose exclusivamente a la presencia de una alteración vocal diagnosticada. Se excluyeron aquellas personas que manifestaron de manera verbal o escrita presentar dificultades cognitivas o de comprensión que pudieran interferir en la adecuada interpretación y respuesta de los cuestionarios. Asimismo, durante la administración presencial, las investigadoras observaron la capacidad de comprensión de las consignas y excluyeron aquellos casos en los que se evidenciaron dificultades significativas para completar el formulario de manera autónoma. También fueron excluidos los formularios incompletos.

Procedimiento

El estudio contó con la aprobación previa del Comité Institucional de Ética en Investigación en Salud del Hospital Nacional de Clínicas, perteneciente a la Universidad Nacional de Córdoba (CIEIS-HNC-UNC), y con los registros provinciales vigentes (REPIS-3450), según disposición NO-2023-710207-UNC-CE#HNC. Del mismo modo, se obtuvo la autorización institucional del Departamento «Raquel Maurette» de la Escuela de Fonoaudiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba. Todos los procedimientos se realizaron conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y a la normativa ética y legal vigente.

La recolección de datos se realizó mediante un formulario digital alojado en *Google Forms*, administrado tanto de manera virtual como presencial. En la modalidad virtual, el enlace al formulario fue distribuido mediante correo electrónico y aplicaciones de mensajería instantánea. En la modalidad presencial, los participantes completaron el mismo formulario digital utilizando dispositivos electrónicos provistos por las investigadoras o sus propios dispositivos móviles durante las instancias de reclutamiento.

Previo al acceso al cuestionario, todos los participantes leyeron y aceptaron un consentimiento informado, mediante el cual se garantizó la comprensión de los objetivos, procedimientos, beneficios y posibles riesgos del estudio, así como el carácter voluntario, confidencial y reversible de su participación.

Técnicas e Instrumentos de recolección de la información

Los datos se obtuvieron mediante un formulario digital denominado «Cuestionario sobre aspectos de salud», alojado en *Google Forms*, integrado por los siguientes instrumentos:

Cuestionario diseñado ad hoc: elaborado específicamente para esta investigación con el propósito de relevar información sociodemográfica y antecedentes de salud para la caracterización de la muestra. El instrumento estuvo conformado por doce ítems de elaboración propia. Incluyó preguntas vinculadas a edad (categorizada en adultez joven: 18–29 años; adultez media: 30–59 años; adultez mayor: ≥60 años), sexo, situación de pareja, ocupación y nivel educativo. También se relevaron características descriptivas relacionadas con hábitos y antecedentes de salud, tales como consumo de mate, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, uso de medicación y presencia de antecedentes

de salud previos o actuales autoinformadas, con el fin de caracterizar la población estudiada desde un enfoque biopsicosocial. Estas características fueron consideradas únicamente con fines descriptivos y no fueron incorporadas al análisis inferencial del estudio. Previo a su aplicación, el cuestionario fue sometido a revisión por profesionales del área fonoaudiológica y metodológica con experiencia en investigación, quienes evaluaron la claridad, pertinencia y adecuación de los ítems.

Escala de Sentido de Coherencia (SOC-13): se utilizó la versión en español del cuestionario de autorreporte desarrollado por Antonovsky, empleada previamente en población hispanohablante y con adecuadas propiedades de confiabilidad y consistencia interna reportadas en la literatura[20]. Si bien no se dispone de una adaptación transcultural específica ni de puntos de corte estandarizados para población argentina, el instrumento ha sido ampliamente utilizado en investigaciones internacionales para medir el SOC. La escala evalúa tres dimensiones del SOC: comprensibilidad, manejabilidad y significatividad. Está compuesta por trece ítems con formato de respuesta tipo Likert de siete opciones, con valores entre 1 («nunca») y 7 («siempre»). Los ítems se agrupan en tres subescalas: comprensibilidad (ítems 2, 6, 8, 9 y 11), manejabilidad (ítems 3, 5, 10 y 13) y significatividad (ítems 1, 4, 7 y 12). El puntaje total oscila entre 13 y 91 puntos, donde valores más elevados indican un mayor SOC. Para el análisis, se invirtieron los ítems 1, 2, 3, 7 y 10 debido a su redacción negativa. El puntaje total del SOC-13 fue analizado como variable cuantitativa continua. Adicionalmente, y debido a la ausencia de puntos de corte universales para su interpretación, se realizó una categorización exploratoria basada en la distribución empírica de los puntajes observados en la muestra. Para ello, se utilizaron percentiles muestrales (percentil 25 = 52; percentil 50 = 58; percentil 75 = 63) con el propósito de identificar niveles relativos de SOC bajo (≤52), moderado (53–63) y alto (>63) dentro de la población estudiada. Esta categorización tuvo fines exclusivamente descriptivos y analíticos, sin implicancias diagnósticas o clínicas.

Índice de Desventaja Vocal abreviado (IDV-10): Adaptación cultural al español rioplatense de Argentina del Voice Handicap Index abreviado (VHI-10), desarrollada y validada por Román-Zubeldia y Farías[12]. El IDV-10 es un instrumento de autorreporte utilizado para evaluar la percepción subjetiva del impacto psicosocial que las alteraciones vocales percibidas generan sobre la vida cotidiana de la persona, lo que permitió inferir la DVA. El instrumento está compuesto por diez ítems derivados de la versión original de treinta ítems propuesta por Jacobson y colaboradores[10]. Cada ítem se responde mediante una escala tipo Likert de cinco opciones, con valores entre 0 («nunca») y 4 («siempre»). El puntaje total se obtiene mediante la suma de las respuestas, con un rango posible entre 0 y 40 puntos, donde valores más elevados indican mayor grado de desventaja vocal percibida. La versión argentina del IDV ha demostrado adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad tanto en su versión completa (IDV-30) como abreviada (IDV-10) (21). En el presente estudio, el puntaje total del IDV-10 fue analizado como variable cuantitativa continua.

Análisis de la información

El procesamiento y análisis de los datos se llevó a cabo en el Departamento de Investigación Científica, Extensión y Capacitación «Raquel Maurette» de la ESFO, FCM, UNC. Se utilizó el *software InfoStat*, versión 2020 (Facultad de Ciencias Agrarias, UNC), y se estableció un nivel de significancia de $p < 0,05$. Además, se empleó *Microsoft Word* para la elaboración de gráficos descriptivos.

Se realizó un análisis descriptivo para caracterizar la muestra y las variables estudiadas. Este incluyó

el cálculo de frecuencias absolutas, frecuencias relativas o porcentajes (%), medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar [DE] y rango intercuartílico [Q1–Q3]). Para las variables categóricas se reportaron %, a fin de facilitar la interpretación de la distribución de la muestra. Asimismo, se evaluó la distribución de los puntajes mediante el coeficiente de asimetría, con el propósito de determinar la simetría o sesgo de los datos y justificar la aplicación de pruebas paramétricas o no paramétricas.

Posteriormente, se aplicaron procedimientos estadísticos diferenciados según la naturaleza de las variables. Para el análisis de correlación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de Spearman (ρ). Para las asociaciones entre variables categóricas se empleó la prueba de Chi-cuadrado de independencia, complementada con el coeficiente de contingencia de Cramer, con el fin de estimar la fuerza de la relación. Finalmente, para comparar diferencias entre más de dos grupos independientes en variables cuantitativas que no cumplían los supuestos de normalidad, se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Distribución de Variables Sociodemográficas y de Salud

La muestra estuvo conformada por 183 adultos de la provincia de Córdoba. En la Tabla I se presentan las características sociodemográficas y de salud de los participantes.

Tabla I. *Características sociodemográficas y de salud de la muestra (N=183)*

Variable	Categoría	n	%
Sexo	Femenino	143	78
	Masculino	40	22
Edad	18–29 años	74	40
	30–59 años	84	46
	≥60 años	25	14
Nivel educativo	Primario incompleto	2	1
	Primario completo	5	3
	Secundario incompleto	3	2
	Secundario completo	35	18
	Terciario/universitario incompleto	51	28
	Terciario/universitario completo	87	48
Situación de pareja	Soltero/a	68	37
	En pareja	54	30
	Casado/a	47	25
	Separado/a	12	7
	Viudo/a	2	1
Ocupación	Profesional	62	34,1
	Estudiante sin empleo	55	30
	Estudiante con empleo	22	11,8
	Trabajador no profesional	30	16,5
	Jubilado/retirado	12	6,5
	Desocupado	2	1,2
Consumo de medicación	Sí	75	41
	No	108	59
Consumo excesivo de alcohol	Sí	9	5
	No	174	95
Tabaquismo	No fumador/a	158	86
	Fumador/a actual	25	14
Tiempo de tabaquismo	1–10 años	8	31
(fumadores, n=25)	11–20 años	9	34
	20–30 años	3	12
	>30 años	6	23
Consumo de mate	No consume	37	20
	0,25–1,5 L/día	100	54
	1,6–2,5 L/día	36	20
	>2,5 L/día	10	6
Antecedentes de salud autoinformados	Sin antecedentes de salud referidos	83	45
	Múltiples antecedentes de salud referidos	34	19
	Antecedentes vocales autoinformados	21	11
	Antecedentes cardiovasculares autoinformados	12	7
	Antecedentes endocrinos autoinformados	9	5
	Antecedentes gastrointestinales autoinformados	9	5
	Antecedentes auditivos autoinformados	8	4
	Antecedentes oncológicos autoinformados	3	2
	Antecedentes musculoesqueléticos autoinformados	2	1
	Antecedentes psiquiátricos autoinformados	2	1

Nota. Los porcentajes se calcularon en función del total de la muestra (N = 183).

Distribución del SOC

El puntaje del SOC-13 presentó una distribución aproximadamente simétrica, con predominio de valores intermedios. Al categorizar los puntajes según puntos de corte establecidos, se observó un predominio del nivel moderado de SOC, seguido del nivel bajo y, en menor proporción, del nivel alto. Los estadísticos descriptivos del puntaje total del SOC-13 se presentan en la Tabla II. De igual modo, la distribución del SOC-13 según categorías (bajo, moderado y alto) se presenta en la Tabla III.

Tabla II. *Estadísticos descriptivos del puntaje total del SOC-13 en la muestra (N=183)*

Variable	Media	DE	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo	Asimetría
SOC-13	57,75	7,35	58	52	63	35	78	-0,12

Nota. SOC-13: escala de sentido de coherencia de 13 ítems; DE: desviación estándar; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil. La asimetría indica la forma de la distribución del puntaje en la muestra.

Tabla III. *Distribución del SOC-13 según categorías*

Nivel de SOC	n	%
Bajo (≤52)	46	25
Moderado (53–63)	96	52
Alto (>63)	41	23

Nota. La frecuencia (%) expresa el porcentaje de participantes en cada categoría respecto del total de la muestra (N = 183). El SOC se categorizó en bajo (≤52), moderado (53–63) y alto (>63).

Distribución de la DVA

Los estadísticos descriptivos del puntaje total del IDV-10 se presentan en la Tabla IV. El puntaje mostró una distribución con asimetría positiva, caracterizada por la concentración de valores en los niveles más bajos de la escala.

Tabla IV. Estadísticos descriptivos del puntaje total del IDV-10 en la muestra (N=183)

Variable	Media	DE	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo	Asimetría
IDV-10	1,11	1,27	1	0	2	0	6	1,09

Nota. IDV-10: Índice de Desventaja Vocal abreviado; DE: desviación estándar; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil. La asimetría indica la forma de la distribución del puntaje en la muestra.

Relación entre el SOC y la DVA

Se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el SOC global y la DVA. El coeficiente de Spearman mostró una correlación negativa débil pero estadísticamente significativa (ϱ = −0,17; p = 0,0254).

En el análisis por dimensiones, la comprensibilidad fue la única que mostró una asociación estadísticamente significativa con el IDV-10, aunque de magnitud débil. La correlación observada fue positiva (ϱ = 0,16; p = 0,0301), lo que indicó que mayores niveles de comprensibilidad se asociaron con mayores puntajes en el IDV-10. En cambio, la manejabilidad (ϱ = 0,07; p = 0,3791) y la significatividad (ϱ = −0,1; p = 0,1967) no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con el IDV-10.

Los resultados completos se presentan en la Tabla V. La distribución del puntaje total del IDV-10 según los niveles de SOC se presenta en la Figura 1.

Tabla V. Asociación entre SOC-13 e IDV-10

Análisis	Variable	ρ	p
Spearman	SOC-13 vs IDV-10	-0,17	0,0254
Spearman	Comprensibilidad vs IDV-10	0,16	0,0301
Spearman	Manejabilidad vs IDV-10	0,07	0,3791
Spearman	Significatividad vs IDV-10	-0,10	0,1967

Nota. SOC-13: escala de sentido de coherencia de 13 ítems; IDV-10: Índice de Desventaja Vocal abreviado. ρ: coeficiente de correlación de Spearman; p: valor de significancia estadística (p < 0,05 indica significancia estadística).

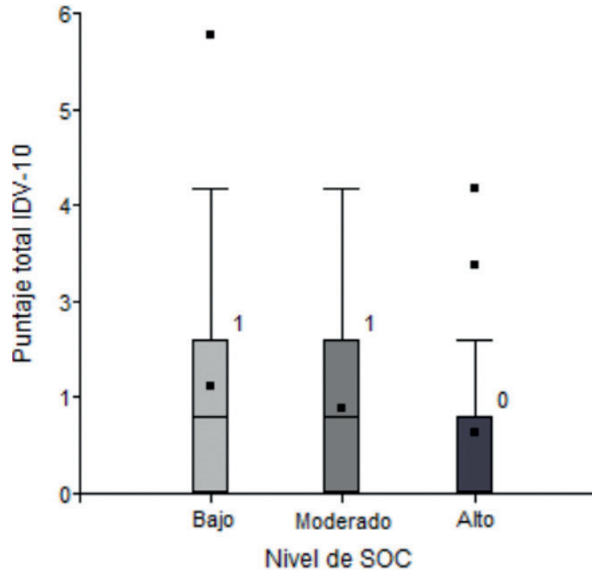


Figura 1. *Distribución del puntaje total del IDV-10 según nivel de SOC.*

Nota. Se presentan diagramas de caja del puntaje total del IDV-10 según los niveles bajo, moderado y alto de SOC en la muestra (N = 183). Las cajas representan el rango intercuartílico (Q1–Q3), la línea central indica la mediana, los puntos corresponden a valores atípicos y los extremos de los bigotes representan los valores mínimo y máximo sin atípicos.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio evidenciaron una asociación entre los puntajes obtenidos en la escala SOC-13 y el IDV-10, en la que niveles más elevados de SOC tendieron a vincularse con una menor percepción de desventaja vocal. No obstante, la magnitud de esta relación fue débil y no se sostuvo de manera consistente cuando el SOC se analizó de forma categórica, lo que sugiere que la influencia de este recurso salutogénico sobre la percepción subjetiva del impacto vocal es limitada o dependiente de otros factores no contemplados. En este sentido, los hallazgos permiten responder al objetivo planteado, al indicar que el SOC se relaciona con la percepción subjetiva de desventaja vocal, aunque de forma acotada y no uniforme.

Estos resultados coinciden con la escasa evidencia disponible que ha examinado de manera directa la relación entre el SOC y variables de autorreporte vocal. En docentes sometidos a alta demanda vocal durante la enseñanza remota, se ha observado que mayores niveles de SOC se asocian con menor fatiga vocal y menor desventaja vocal autoinformada, así como con menor presencia de molestias físicas y restricciones en el uso de la voz[22]. De manera similar, en profesionales de la salud se ha reportado una correlación negativa, débil pero significativa, entre el SOC y la sintomatología vocal evaluada mediante la escala *Voice Symptom Scale* al evidenciar que una menor capacidad de afrontamiento se vincula con mayor reporte de síntomas vocales[23]. En conjunto, estos hallazgos empíricos son consistentes con los resultados del presente estudio y refuerzan la idea de que el SOC podría asociarse con la percepción subjetiva del impacto vocal, aunque con una magnitud reducida.

Desde el marco salutogénico, esta relación puede interpretarse considerando que el SOC actúa como un recurso global que modula la forma en que las personas comprenden, gestionan y otorgan

significado a las demandas del entorno[24]. En línea con esta perspectiva, el SOC no operaría como un determinante directo de la función vocal, sino como un modulador de la experiencia subjetiva vinculada al uso de la voz, particularmente en contextos de estrés o alta demanda comunicativa. De igual modo, algunos autores han señalado la relevancia de los recursos salutogénicos para la promoción de la salud vocal, especialmente en poblaciones expuestas a elevadas demandas comunicativas, como los docentes[25]. Esto permitiría explicar por qué la asociación observada con los puntajes del IDV-10 es débil y no uniforme.

Asimismo, evidencia proveniente de estudios relacionados, aunque no centrados específicamente en el SOC, refuerza esta interpretación. Se ha demostrado que una mayor conciencia interoceptiva se asocia con mayor congruencia vocal, entendida como la percepción de coherencia entre la voz y la identidad personal[26], así como con una mejor integración de la voz en la identidad del individuo[27]. Por el contrario, en pacientes con trastornos funcionales de la voz, una menor capacidad para regular la atención hacia las sensaciones corporales se ha vinculado con mayores niveles de desventaja y fatiga vocal[28]. Estos hallazgos sugieren que los recursos internos relacionados con la percepción corporal, la autorregulación y el afrontamiento, dimensiones conceptualmente próximas al SOC, desempeñan un papel relevante en la forma en que las personas experimentan el impacto subjetivo de su voz.

La débil magnitud de la asociación observada en el presente estudio podría explicarse, además, por la naturaleza altamente contextual de la experiencia vocal. La vivencia de la voz se encuentra influida por factores situacionales, como las demandas comunicativas, el uso profesional, los hábitos vocales y las características del entorno social y laboral[19]. Igualmente, las experiencias vocales autorreportadas pueden verse moduladas por variables emocionales, cognitivas y contextuales que exceden el alcance de recursos salutogénicos globales como el SOC[29]. En esta línea, se ha señalado que la percepción de desventaja vocal puede presentar variaciones temporales y contextuales significativas, incluso dentro de un mismo individuo, en función de factores emocionales y situacionales[30]. Estos elementos introducen variabilidad en la percepción subjetiva del impacto vocal, lo que podría atenuar la expresión de este recurso en un dominio funcional específico.

El análisis de las dimensiones del SOC aporta un matiz adicional. La asociación observada exclusivamente con la comprensibilidad sugiere que la capacidad de interpretar y estructurar cognitivamente las experiencias podría desempeñar un rol particular en la percepción subjetiva de la voz. Este hallazgo podría vincularse con la capacidad de reconocer cambios en el funcionamiento vocal y otorgarles coherencia dentro de la experiencia corporal. En cambio, la ausencia de asociaciones con la manejabilidad y la significatividad sugiere que no todos los componentes del SOC se expresan de igual manera en este dominio, lo que refuerza la idea de una relación parcial y no homogénea.

Por otra parte, la inconsistencia de los resultados en los análisis categóricos podría vincularse con aspectos metodológicos. La categorización de una variable continua, como el SOC, puede reducir la variabilidad de los datos y limitar la detección de asociaciones de baja magnitud, particularmente en fenómenos complejos[31]. Asimismo, esta estrategia puede disminuir la sensibilidad estadística y simplificar relaciones que originalmente se expresan de manera continua [32], lo que podría haber influido en los resultados observados.

En conjunto, los hallazgos del presente estudio se alinean con la evidencia que vincula al SOC con mejores indicadores de salud percibida y bienestar subjetivo[33]. De la misma manera, sugieren que su influencia sobre la percepción subjetiva del impacto

vocal sería más sutil y probablemente mediada por factores contextuales, corporales y psicosociales[34]. En este sentido, el estudio contribuye a ampliar la comprensión de la relación entre recursos salutogénicos y experiencias subjetivas vinculadas al uso de la voz, en un campo aún poco explorado.

Desde la práctica fonoaudiológica, estos resultados destacan la importancia de incorporar una perspectiva integral en la evaluación de la salud vocal, considerando no solo aspectos fisiológicos, sino también variables psicosociales y perceptuales que influyen en la experiencia subjetiva de la voz. Si bien el SOC no se configura como un determinante directo del impacto vocal percibido, su consideración podría enriquecer la comprensión clínica y el abordaje terapéutico.

En relación con la muestra, la sobrerrepresentación femenina, el elevado nivel educativo y la presencia de antecedentes de salud previos o actuales constituyen características sociodemográficas y de salud relevantes para la descripción de la población estudiada. En relación con los hábitos de salud, se observó la presencia de consumo de mate en la mayoría de los participantes, mientras que el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol se presentaron en una proporción menor de la muestra. Estas características se incluyeron con fines exclusivamente descriptivos para la caracterización de la población estudiada, en tanto constituyen factores contextuales vinculados a los estilos de vida y al bienestar general, al contribuir a una descripción integral de la muestra sin implicar relaciones directas con las variables principales del estudio. Asimismo, la baja proporción de adultos mayores limita la generalización de los hallazgos a este grupo etario, por lo que la heterogeneidad sociodemográfica observada debe ser considerada al interpretar los resultados, particularmente en términos de su transferibilidad a otras poblaciones con diferentes perfiles demográficos y de salud.

Entre las limitaciones del estudio se destacan el tamaño muestral reducido y el diseño transversal, que restringen la generalización y la inferencia causal. El uso de instrumentos de autorreporte, si bien permite acceder a la experiencia subjetiva de los participantes, podría estar influido por sesgos individuales. Igualmente, el muestreo no probabilístico y la categorización de variables podrían haber introducido sesgos de selección e información. En relación con la composición de la muestra, la inclusión de población adulta general y no exclusivamente de personas con diagnóstico de alteración vocal limita la interpretación de los resultados en poblaciones clínicas específicas. Sin embargo, esta decisión permitió explorar la percepción subjetiva de la voz desde una perspectiva integral, considerando que la experiencia vocal puede estar influida por factores individuales y contextuales más allá de la presencia de una patología diagnosticada. Por otra parte, si bien la escala SOC-13 utilizada ha sido ampliamente empleada en población hispanohablante y presenta adecuadas propiedades psicométricas reportadas en la literatura, no se dispone hasta el momento de una adaptación transcultural específica ni de puntos de corte validados para población argentina, lo que constituye una limitación para la interpretación de los resultados. No obstante, pese a estas consideraciones, el presente estudio aporta evidencia preliminar en un campo aún escasamente explorado, al examinar la relación entre el SOC y la percepción subjetiva de desventaja vocal en población adulta argentina.

En función de estos hallazgos futuras investigaciones deberían profundizar en el estudio de la relación entre el SOC y la DVA mediante diseños longitudinales e incorporar mediciones objetivas de la voz y variables biomédicas, psicosociales y ambientales. Sería también relevante explorar el rol del SOC como posible mediador o moderador, así como ampliar el tamaño y la diversidad de las muestras para fortalecer la evidencia en este campo.

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente estudio permitieron dar respuesta al objetivo de explorar la relación entre el SOC y la DVA en adultos de la provincia de Córdoba, Argentina. Se evidenció una asociación entre los puntajes obtenidos en la escala SOC-13 y el cuestionario IDV-10, aunque de baja magnitud, lo que indica que, si bien el SOC se vincula con la percepción subjetiva del impacto vocal, su influencia sería limitada y probablemente esté modulada por factores contextuales y por las demandas comunicativas cotidianas.

El análisis por dimensiones mostró que únicamente la comprensibilidad se asoció significativamente con los puntajes del IDV-10, y en un sentido no concordante con lo esperado teóricamente. Este hallazgo sugiere que una mayor capacidad para interpretar y organizar las experiencias podría vincularse con una mayor identificación de dificultades vocales percibidas, lo que pone de relieve la complejidad de los procesos implicados en la percepción subjetiva del impacto vocal y cuestiona la existencia de relaciones lineales simples entre recursos salutogénicos y experiencias funcionales específicas.

En conjunto, los resultados evidencian que los recursos personales de carácter global, como el SOC, no necesariamente se traducen en una percepción más favorable del impacto de la voz en la vida cotidiana, lo que delimita su alcance explicativo en este dominio. Estos hallazgos contribuyen a ampliar la comprensión de la salud vocal desde una perspectiva integradora, al considerar la interacción entre factores individuales, contextuales y perceptuales.

Dado el carácter transversal del estudio y la magnitud reducida de las asociaciones observadas, se sugiere el desarrollo de investigaciones futuras que profundicen en esta relación mediante diseños longitudinales e incorporen medidas objetivas de la función vocal, con el fin de esclarecer los mecanismos subyacentes y fortalecer la evidencia en este campo.

Financiamiento

Esta investigación fue financiada por la Beca de Estímulo a las Vocaciones Científicas, otorgada por el Consejo Interuniversitario Nacional (EVC-CIN), así como por el proyecto FORMAR (aprobado por Resolución del Honorable Consejo Superior RHCS-2023-953-E-UNC-REC - PIDTA 2023), perteneciente a la Escuela de Fonoaudiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Contribuciones de autoría (CRediT):

Lucía López Brondo: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Visualización, Redacción – borrador original, Redacción – revisión y edición;

Victoria Pairola: Redacción – revisión y edición;

Silvana Valeria Serra: Administración del proyecto, Supervisión, Redacción – revisión y edición

REFERENCIAS

1.Palomino-Moral PÁ, Da-Silva-Domingues H. Una reflexión acerca de la expansión del concepto salud: desde la ausencia de la enfermedad a la salutogénesis. Revista Derechos Humanos y Educación. 2024;2(10):53–69. doi:https://revistaderechoshumanosyeducacion.es/index.php/DHED/article/view/232

2.Álvarez-Rodríguez, Cid-Henríquez. Sentido de coherencia en adultos jóvenes: revisión integrativa. SANUS: Revista del Departamento de Enfermería de la Universidad de Sonora [Internet]. 2023. Available from: https://doi.org/10.36789/revsanus.vi1.322

3.Drageset S, Ellingsen S, Haugan G. Salutogenic nursing home care: Antonovsky's salutogenic health theory as a guide to wellbeing. Health Promot Int [Internet]. 2023. Available from: https://doi.org/10.1093/heapro/daad017

4.Blanco M, Gonzalez K, Ludueña C, Pairola V, Méndez A, Feriozzi F, et al. Bienestar laboral y características de las y los profesionales en fonoaudiología en base al sentido de coherencia: una revisión sistemática cualitativa. Biomento. 2024.

5.Eriksson M, Lindström B. Antonovsky's sense of coherence scale and the relation with health: a systematic review. J Epidemiol Community Health (1978). 2006 May;60(5):376–81. doi: https://doi.org/10.1136/jech.2005.041616

6.Da-Silva-Domingues H, Del-Pino-Casado R, Palomino-Moral P, Martínez C, Moreno-Cámara S, Frías-Osuna A. Relationship between sense of coherence and health-related behaviours in adolescents and young adults: A systematic review. BMC Public Health [Internet]. 2022. Available from: https://doi.org/10.1186/s12889-022-12816-7

7.Dziuba A, Krell-Roesch J, Schmidt SCE, Bös K, Woll A. Association Between Sense of Coherence and Health Outcomes at 10 and 20 Years Follow-Up: A Population-Based Longitudinal Study in Germany. Front Public Health. 2021 Dec 10;9. doi: https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.739394

8.Sandoval-Ramírez MA, Herrera-Lillo A, Leal-Kaymalyz C, Dinamarca-Aravena K. Aproximación cualitativa a la diversidad conceptual de la comunicación: Desafíos disciplinares para la Fonoaudiología. Revista Chilena de Fonoaudiología. 2024 Jun 5;23:1–11. doi: https://doi.org/10.5354/0719-4692.2024.69405

9.Muddaloor P, Baraskar B, Shah H, Gopalakrishnan K, Sood D, Pasupuleti PC, et al. The Human Voice as a Digital Health Solution Leveraging Artificial Intelligence. Sensors. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi: https://doi.org/10.3390/s25113424 PubMed PMID: 40968958.

10.Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger MS, et al. The Voice Handicap Index (VHI). Am J Speech Lang Pathol. 1997 Aug;6(3):66–70. doi: https://doi.org/10.1044/1058-0360.0603.66

11.Rosen CA, Lee AS, Osborne J, Zullo T, Murry T. Development and Validation of the Voice Handicap Index-10. Laryngoscope. 2004 Sep 3;114(9):1549–56. doi: https://doi.org/10.1097/00005537-200409000-00009

12.Román-Zubeldia J, Farias PG. Adaptación y validación del Voice Handicap Index y su versión abreviada al español rioplatense de Argentina. Revista de Investigación e Innovación en Ciencias de la Salud. 2024 Feb 3;6(1):127–47. doi: https://doi.org/10.46634/riics.265

13.del Valle M, Zamora EV. El uso de las medidas de auto-informe: ventajas y limitaciones en la investigación en Psicología. Alternativas en Psicología [Internet]. 2021 [cited 2026 Apr 21];(47):22–35. Available from: http://hdl.handle.net/11336/173600

14.Díaz C. Salud Vocal o Salud Fonatoria. ECOS - Revista Científica de Musicoterapia y Disciplinas Afines. 2021 Jun 24;6(1):002. doi: https://doi.org/10.24215/27186199e002

15.Pinheiro AP. Behind a Voice There is a Speaker: Why Vocal Emotion Research Needs to Become 'Personal.' Affect Sci. 2025 Sep 4;6(3):562–74. doi: https://doi.org/10.1007/s42761-025-00317-w

16.Behrman A, Sulica L, He T. Factors Predicting Patient Perception of Dysphonia Caused by Benign Vocal Fold Lesions. Laryngoscope. 2004 Oct 3;114(10):1693–700. doi: https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00004

17.Schäfer SK, Supke M, Kausmann C, Schaubruch LM, Lieb K, Cohrdes C. A systematic review of individual, social, and societal resilience factors in response to societal challenges and crises. Communications Psychology. 2024 Oct 5;2(1):92. doi: https://doi.org/10.1038/s44271-024-00138-w

18.Roy N, Merrill RM, Thibeault S, Parsa RA, Gray SD, Smith EM. Prevalence of Voice Disorders in Teachers and the General Population. Journal of Speech, Language, and Hearing Research. 2004 Apr;47(2):281–93. doi: https://doi.org/10.1044/1092-4388(2004/023)

19.Verdolini K, Ramig LO. Review: Occupational risks for voice problems. Logoped Phoniatr Vocol. 2001 Jan 11;26(1):37–46. doi: https://doi.org/10.1080/14015430119969

20.Malagón Aguilera MC, Juvinyà Canal D, Bonmatí Tomàs A, Fernández Peña R, Bosch-Farré C, Bertrán Noguer C, et al. Sentido de coherencia de las enfermeras y validación del cuestionario SOC-13. Metas de Enfermería. 2012;15(9):27–31.

21.Núñez-Batalla F, Corte-Santos P, Señaris-González B, Llorente-Pendás JL, Górriz-Gil C, Suárez-Nieto C. Adaptación y validación del índice de incapacidad vocal (VHI-30) y su versión abreviada (VHI-10) al español. Acta Otorrinolaringol Esp. 2007 Nov;58(9):386–92. doi: https://doi.org/10.1016/S0001-6519(07)74954-3

22.Valadares G de F, Occhi-Alexandre IGP, Teixeira LC. Relationships Between Sense of Coherence, Self-perception of Voice and Work Environment Among Teachers. Journal of Voice. 2025 May;39(3):843.e1-843.e7. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.12.011

23.Silva MT, Occhi-Alexandre IGP, Teixeira LC. Association Between Vocal Symptoms, Communication, Work Environment, and Sense of Coherence in Hospital Health Professionals. Journal of Voice. 2023 Dec. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2023.11.010

24.Antonovsky A. Unraveling the mystery of health: How people manage stress and stay well. Jossey-Bass; 1987.

25.Marçal CCB, Heidemann ITSB, Durand MK, Rumor PCF, Arakawa-Belaunde AM, Souza JM de. Salutogenic resources for promoting teachers' vocal health. Revista CEFAC. 2021;23(3). doi: https://doi.org/10.1590/1982-0216/202123310320

26.Crow KM, van Mersbergen M, Payne AE. Vocal Congruence: The Voice and the Self Measured by Interoceptive Awareness. Journal of Voice. 2021 Mar;35(2):324.e15-324.e28. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.08.027

27.Tucker AE, Crow K, Wark M, Eichorn N, van Mersbergen M. How Does Our Voice Reflect Who We Are? Connecting the Voice and the Self Using Implicit Association Tests. Journal of Voice. 2024 Nov. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2024.10.018

28.Smeltzer JC, Chiou SH, Shembel AC. Interoception, Voice Symptom Reporting, and Voice Disorders. Journal of Voice. 2025 Sep;39(5):1236–45. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2023.03.002

29.Behlau M. Voz 1 : o livro do especialista. Vol. 1. Rio de Janeiro: Revinter Ltda; 2001.

30.Nguyen-Feng VN, Frazier PA, Stockness A, Lunos S, Hoedeman AN, Misono S. Assessing Change Over Time in Voice Handicap and Voice-Related Perceived Control Using Ecological Momentary Assessment. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2019 Sep 26;128(9):829–37. doi: https://doi.org/10.1177/0003489419842267

31.MacCallum RC, Zhang S, Preacher KJ, Rucker DD. On the practice of dichotomization of quantitative variables. Psychol Methods. 2002;7(1):19–40. doi: https://doi.org/10.1037/1082-989X.7.1.19

32.Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. BMJ. 2006 May 6;332(7549):1080.1. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.332.7549.1080

33.López F. Bienestar subjetivo o felicidad en atención primaria: una revisión narrativa. Archivos en Medicina Familiar [Internet]. 2021. Available from: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101099

34.Hu Q, Xu J, Ren Y, Ding J, Chu T. Intrinsic capacity and instrumental activity of daily living among community dwelling elderly in China: The mediating effect of two-way social support and sense of coherence. Public Health Nurs [Internet]. 2024. Available from: https://doi.org/10.1111/phn.13505

DOI: https://doi.org/10.62954/pmmp7r37 Revista Mexicana de Investigación Médica Número 5 Mayo-Octubre pp 66-75
Recepción: 15/06/2026
Aceptado: 03/09/2026
Publicado en línea: 07/09/2026

ARTÍCULO ORIGINAL

USO DE FÁRMACOS NEFROPROTECTORES Y RESTRINGIDOS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL QUE ACUDEN POR PRIMERA VEZ A CONSULTA DE BAJO COSTO

USE OF NEPHROPROTECTIVE AND RESTRICTED DRUGS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND RENAL FUNCTION IMPAIRMENT ATTENDING A LOW-COST CONSULTATION FOR THE FIRST TIME

Rafael Violante Ortiz[a*], Norma Fernández Ordoñéz[b], Dylan Castillo Hernández[a], Josue Isaí Zumaya García[a], Jose Alberto Tovar Ramírez[a], Cecilia Cárdenas Ruiz[a], José Eugenio Guerra Cárdenas[a], Elizabeth Reyna Beltrán[a], Gabriela Guadalupe Guerrero Suárez[a]

[a] Facultad de Medicina de Tampico "Dr. Alberto Romo Caballero", Universidad Autónoma de Tamaulipas (UAT), Tampico, Tamaulipas, México.

[b] Hospital Regional Pemex, Minatitlán, Veracruz, México.

Autor de Correspondencia: dr.violante@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) es una complicación microvascular de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), su prevalencia en México alcanza el 44%. Está ligada con el aumento del riesgo cardiovascular por lo que su abordaje, detección y tratamiento temprano es fundamental para reducir la morbimortalidad no solo renal, sino también la cardiovascular, principal causa de muerte de esta enfermedad. **Objetivo:** Evaluar la prevalencia del deterioro de la función renal y su asociación con el control metabólico, comorbilidades y patrones de prescripción farmacológica en pacientes con DM2 que acuden por primera vez a un Centro de Atención de Diabetes de Bajo Costo (CAD). **Material y métodos:** Estudio descriptivo, observacional y transversal se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de DM2 que acudieron por primera vez al CAD en el noreste de México entre 2019 a 2022 y con laboratorios de glucosa plasmática en ayuno (GPA), HbA1c, creatinina sérica (cr), colesterol total (CT), C-LDL, C-HDL y triglicéridos (TG). La muestra final fue de 908 pacientes. Para estimar la tasa de filtrado glomerular (TFG) se utilizó la calculadora CKD-EPI con la clasificación de KDIGO. La prueba estadística utilizada fue Chi cuadrada con una significancia de 0.05. **Resultados:** Únicamente el 4.6% de los pacientes refirió tener el antecedente de ERC. Sin embargo, la prevalencia de reducción de la función renal con eTFG <90 ml/min/1.73 m^2 fue de 29.6%, mientras que el deterioro significativo de la función renal (eTFG <60 ml/min/1.73 m^2) fue de 7.8%. En este último grupo, el 73.4% presentó descontrol glucémico. El uso de iSGLT2 y agonistas GLP-1 fue de 16.9% y 1.4%, respectivamente, mientras persistía el uso de fármacos potencialmente inapropiados según función renal. **Conclusiones:** El presente trabajo refuerza la necesidad de identificar el deterioro de la función renal de forma más temprana y ajustar los tratamientos farmacológicos, priorizando el uso de nefroprotectores y limitando aquellos que están claramente contraindicados en esta población.

Palabras clave: *diabetes, ERC, nefroprotectores, cardioprotectores.*

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a microvascular complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM); its prevalence in Mexico reaches 44%. It is linked to increased cardiovascular risk, so its early approach, detection, and treatment are essential to reduce not only renal morbidity and mortality but also cardiovascular mortality, which is the main cause of death in this disease. **Objective:** To evaluate the prevalence of renal function impairment and its association with metabolic control, comorbidities, and pharmacological prescription patterns in patients with T2DM attending a low-cost diabetes care center for the first time. **Material and methods:** A descriptive, observational, and cross-sectional study included patients with a previous diagnosis of T2DM attending a diabetes care center for the first time between 2019 and 2022. Required laboratory tests included fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, serum creatinine (SCr), total cholesterol (TC), LDL-C, HDL-C, and triglycerides (TG). The final sample was 908 patients. The CKD-EPI equation and the KDIGO classification were used to estimate the estimated glomerular filtration rate (eGFR). The statistical test used was Chi-square with a significance of 0.05. **Results:** Only 4.6% of the patients reported a history of CKD. However, the prevalence of reduced renal function with an eGFR <90 mL/min/1.73 m^2 was 29.6%, while significant deterioration of renal function (eGFR <60 mL/min/1.73 m^2) was 7.8%. In the latter group, 73.4% had poor glycemic control. The use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists was 16.9% and 1.4%, respectively, while the use of potentially inappropriate drugs according to renal function persisted. **Conclusions:** The present study reinforces the need to identify renal function impairment earlier and adjust pharmacological treatments, prioritizing the use of nephroprotective agents and limiting those clearly contraindicated in this population.

Keywords: *diabetes, CKD, nephroprotective agents, cardioprotective agents.*

Esta obra está bajo Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial, esto se debe a su fuerte relación con otras enfermedades no transmisibles como la diabetes mellitus tipos (DM2), hipertensión arterial sistémica (HTA), y el envejecimiento de la población [1, 3]. Actualmente, la ERC tiene una prevalencia global entre 11 y 13% en la población general [1], sin embargo, esta prevalencia aumenta cuando se considera a la población con DM2, donde alcanza cifras hasta el 40% [3].

En México la prevalencia de ERC es del 44%, además, esta asociación se convierte como la principal causa de enfermedad terminal en nuestro país [4]. De acuerdo la Encuesta Nacional de Salud Pública (ENSANUT) se observó un incremento progresivo de daño renal en adultos con DM2, pasando del 15% en 2006 al 22.8% en 2022 [5], aunando a los estudios internacionales donde se proyecta en 2040 a la ERC como la quinta causa de muerte a nivel mundial [2], lo que coloca a México en alerta por su estrecha relación y aumento rápido de las epidemias de diabetes obesidad e hipertensión.

La Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, por sus siglas en inglés) clasifica la enfermedad renal mediante la estimación de tasa de filtrado glomerular (eTFG) en categorías (G1 ≥90; G2 60–89; G3a 45–59; G3b 30–44; G4 15–29; G5 ≤15 ml/min/1.73 m^2) y los complementa con grados de albuminuria (A1, A2, A3) [6]. Esta combinación permite establecer de forma más precisa el diagnóstico, la gravedad y el pronóstico, en este contexto, en la práctica clínica ayuda en la toma de decisiones, el seguimiento de los pacientes y las estrategias terapéuticas [6].

El tratamiento de la ERC ha experimentado cambios en los últimos años, sobre todo con el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP-1), que han demostrado no solo protección renal, si no también protección cardiaca, control glucémico, y disminución de la mortalidad e ingresos hospitalarios [6]. A pesar de estos avances, y su clara efectividad documentada, lamentablemente su uso en la práctica clínica es baja, esto puede deberse a la falta de conocimiento del médico, pocos insumos del medicamento en instituciones públicas y por último, la falta de accesibilidad económica del paciente para adquirirlo[4, 7].

En nuestro país, la prevalencia de prescripción de estos fármacos es por debajo del 15% [7], mientras que, en Estados Unidos, de acuerdo a NHANES reportan cifras entre 4.4% y 5.8% [8], por otro lado, en la atención primaria de España Cataluña su uso apenas alcanzó el 2.6% [9].

En este contexto, resulta fundamental generar evidencia local sobre la identificación temprana y el abordaje terapéutico de las alteraciones renales en pacientes con DM2. Por ello, el presente estudio tiene como objetivo general evaluar el grado de deterioro de la función renal y su relación con el control metabólico, las comorbilidades asociadas y los patrones de prescripción farmacológica (cardioprotectores, nefroprotectores y fármacos contraindicados) en pacientes con DM2 que acuden a un nivel de atención primaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y observacional en un Centro de Atención de Diabetes de Bajo Costo (CAD) ubicado en el noreste de México, durante el periodo comprendido entre 2019 y 2022. Todo paciente que acudió a consulta de valoración con y sin diagnóstico previo de DM2 se le realizó una historia clínica donde se obtuvieron datos antropométricos como edad, sexo, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), factores de riesgo y complicaciones de la enfermedad: hipertensión arterial, dislipidemia, cataratas, glaucoma, retinopatía, problemas cardiovasculares y ERC.

Los criterios de exclusión fueron: expedientes incompletos, pacientes sin reporte de creatinina y HbA1c en primera consulta, <18 años, diagnóstico de prediabetes, diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y mujeres embarazadas con algún tipo de hiperglucemia.

Dentro de los estudios de laboratorio captados fueron: glucosa plasmática en ayuno (GPA), hemoglobina glucosilada (HbA1c), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), creatinina sérica (cr) y eTFG. Se consideraron metas de control una HbA1c ≤ 7.0% y GPA 80 a 130 mg/dl o en ambos parámetros.

Las definiciones de cada una de las variables utilizadas son: edad medida en años, sexo (femenino y masculino), talla medida en metros, peso medido en kg, IMC clasificado en normal 18-24.99, sobrepeso 25-29.99 y obesidad ≥30; Hipertensión arterial (HTA) ≥ 140/90 mmHg; Dislipidemia: colesterol ≥200 mg/dl y triglicéridos ≥150 mg/dl. Debido a su naturaleza transversal el estudio y la evaluación basada en los laboratorios de la primera consulta, se utilizó el término "deterioro de la función renal" o "reducción de la eTFG" para definir la disfunción renal en un punto en el tiempo, ya que el diseño no permite demostrar la persistencia temporal de la lesión (> 3 meses) requerida por los criterios internacionales para establecer el diagnóstico formal de ERC.

Para estimar la TFG usamos la ecuación CKD-EPI, al ser la recomendada por las guías del 2024 de KDIGO y ser más exacta que otras ecuaciones. Estadifica el filtrado glomerular como G1, normal o alta (≥ 90 ml/min); G2, levemente reducida (60-89 ml/min); G3a, leve a moderadamente reducida (45-59 ml/min); G3b, moderada a severamente reducida (30-44 ml/min); G4, severamente reducida (15-29 ml/min) y G5 insuficiencia renal terminal (<15 ml/min).

Las complicaciones y comorbilidades mencionadas en el estudio fueron auto-reportadas por los propios pacientes, lo cual implica que los datos recopilados y las conclusiones podrían estar sujetos a posibles sesgos o errores derivados de la percepción o la memoria de los pacientes involucrados.

Consideraciones Éticas: El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación institucional. Al tratarse de un estudio retrospectivo, observacional y sustentado en la revisión de expedientes clínicos, el comité otorgó una dispensa del consentimiento informado, garantizando en todo momento la estricta confidencialidad y el anonimato de los datos de los pacientes en apego a los principios de la

Declaración de Helsinki

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 26. Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media y ± desviación estándar (DE) y para su contraste se empleó la prueba t de Student (para comparar dos grupos) o el análisis de varianza (ANOVA) para múltiples grupos, según correspondiera. Por su parte, las variables cualitativas (categóricas) se expresaron en frecuencias y porcentajes, utilizando la prueba de Chi Cuadrada para evaluar su asociación. Se consideró significancia estadística ~~(P)~~ con un valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Características basales generales

Acudieron 1,299 personas durante el periodo del estudio, de las cuales el 30.1% (n=391) no fueron consideradas por los criterios de exclusión ya señalados. Se obtuvo una muestra final de 908 pacientes, de los cuales 64.2% eran mujeres. Las características basales de la población estudiada (Tabla I) muestran que los pacientes con menor eTFG presentaron mayor edad, mayor tiempo de evolución de DM2 y concentraciones más elevadas de creatinina sérica.

Tabla I. Características basales de la población estudiada

Características basales	General n=908	eTFG <60 (n=71)	Valor p (t de Student)
Edad (años)	55.6 ±12.0	65.7 ±9.8	0.000
Peso (kg)	76.2 ±17.8	72.5 ±15.4	0.054
IMC (m^2)	29.6 ±5.7	29.5 ±6.3	0.896
Años de evolución de DM2	10.3 ±9.0	18.8 ±9.6	0.000
GPA (mg/dL)	199.3 ±80.2	179.6 ±91.6	0.078
A1c (%)	9.3 ±2.3	8.9 ±2.2	0.139
Cr (mg/dL)	0.76 ±0.36	1.61 ±0.74	0.000
eTFG (ml/min/1.73 m^2)	95.7 ±23.6	40.1 ±13.0	0.000

La prevalencia de deterioro significativo de la función renal, definida como eTFG <60 ml/min/1.73 m^2 (estadios G3a–G5), fue de 7.8% (n=71). Por otro lado, la prevalencia de disfunción renal temprana (eTFG <90 ml/min/1.73 m^2) fue de 29.6%. Únicamente el 4.6% de los pacientes refirió antecedente previo de ERC durante el interrogatorio clínico.

Las comorbilidades más frecuentes fueron la suma de sobrepeso y obesidad con 80.1%, seguida de hiperlipidemia en 59.7% e HTA en 51.9%. En relación con las complicaciones microvasculares, la neuropatía diabética fue la más prevalente con 41.7%, seguida de cardiopatía ateroesclerótica establecida (CAE) en 9.4% y retinopatía diabética en 2.5%. Asimismo, se documentó catarata en 5.1% y glaucoma en 2.8%.

Disfunción renal temprana (eTFG 60–89 ml/min/1.73 m^2)

Las complicaciones y comorbilidades se describen en la tabla II, donde se puede observar que aquellas personas con función renal conservada (G1) tuvo mayor prevalencias de factores de riesgo cardiovasculares como sobrepeso/obesidad, hipertensión arterial, hiperlipidemias, así como también de complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, por lo que es necesario darle seguimiento a largo plazo por llegar a presentar alto riesgo de disfunción renal.

Tabla II. Comorbilidades y complicaciones según estadio de función renal

Comorbilidad / Complicación	Población General (n=908)	Función Conservada G1 (n=639)	Disfunción Temprana G2 (n=198)	Valor p (G1 vs G2)	Deterioro Significativo <60 (n=71)	Valor p (<60 vs G1)
Sobrepeso u obesidad	727 (80.1%)	517 (80.9%)	154 (77.8%)	0.388	56 (78.9%)	0.800
Hipertensión Arterial	470 (51.8%)	277 (43.3%)	132 (66.7%)	<0.001	61 (85.9%)	<0.001
Hiperlipidemia	542 (59.7%)	361 (56.5%)	129 (65.2%)	0.038	52 (73.2%)	0.010
Neuropatía diabética	379 (41.7%)	263 (41.2%)	81 (40.9%)	1.000	35 (49.3%)	0.234
Retinopatía diabética	23 (2.5%)	7 (1.1%)	9 (4.5%)	0.005	7 (9.9%)	<0.001
Cardiopatía (CAE)	85 (9.4%)	46 (7.2%)	29 (14.6%)	0.002	10 (14.1%)	0.070
Cataratas	46 (5.1%)	17 (2.7%)	21 (10.6%)	<0.001	8 (11.3%)	<0.001
Glaucoma	25 (2.8%)	12 (1.9%)	12 (6.1%)	0.005	1 (1.4%)	1.000

Prueba de Chi-cuadrada. Las comparaciones binarias de los estadios de deterioro (G2 y <60) se realizaron tomando como grupo de referencia a los pacientes con función renal conservada (G1).

Al comparar los pacientes con función renal conservada vs disfunción renal temprana, se encontró, 80.9%, vs 77.8% en sobrepeso/obesidad, 43.3% vs 66.7% hipertensión p= < 0.001, 56.5 vs 65.2% hiperlipidemia. Dentro de las complicaciones microvasculares, la retinopatía diabética fue estadísticamente significativa, 1.1% vs 4.5%, p=0.005.

Características de los pacientes con eTFG <60 ml/min/1.73 m²

Por otro lado, en los pacientes con eTFG <60, la prevalencia de comorbilidades fue del 95.8% mientras que el 73.2% presentó alguna complicación. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA con 85.9% seguida de sobrepeso u obesidad en un 78.9% e hiperlipidemia con 73.2%. De manera similar a los pacientes con disfunción renal temprana, la complicación más prevalente fue la neuropatía diabética con 49.3%, sin significancia estadística. En contraste, la retinopatía diabética mostró una asociación estadísticamente significativa (9.9%). Las cataratas (11.3%) y el glaucoma (1.4%) también estuvieron presentes en menor frecuencia.

Descontrol metabólico, combinaciones farmacológicas, medicamentos cardio y nefroprotectores con eTFG <60

En las características bioquímicas analizadas (Tabla III) se observa una tendencia progresiva hacia la disminución de los parámetros metabólicos conforme empeora la función renal. Los pacientes con categorías avanzadas de deterioro renal presentaron menores concentraciones promedio de glucosa plasmática en ayuno, HbA1c y triglicéridos en comparación con aquellos con función renal conservada. De manera paralela, la creatinina sérica mostró un incremento progresivo acorde al deterioro de la eTFG.

Tabla III. Características bioquímicas s egún categorías de TFG estimada mediante CKD-EPI

Laboratorios	G1 (≥90) n=639	G2 (60-89) n=198	G3a (45-59) n=30	G3b (30-44) n=25	G4 (15-29) n=11	G5 (≤15) n=5	Valor p (ANOVA)
GPA (mg/dL)	201.8 ±77.2	198.4 ±84.8	187.7 ±110.5	171.3 ±71.1	182.6 ±77.4	165.5 ±25.8	0.045
HbA1c (%)	9.4 ±2.3	9.2 ±2.4	9.0 ±2.1	9.0 ±2.4	8.6 ±2.1	7.5 ±1.98	0.012
CT (mg/dL)	195.6 ±47.2	196.0 ±52.3	186.0 ±61.3	201.6 ±68.1	158.5 ±53.3	128.3 ±7.3	0.038
C-LDL (mg/dL)	122.4 ±40.3	122.9 ±41.1	140.6 ±20.5	140.0 ±27.2	114.7 ±42.2	N/D*	0.015
C-HDL (mg/dL)	46.2 ±13.7	46.5 ±11.3	45.6 ±12.3	46.0 ±7.5	43.6 ±6.6	N/D*	0.854
TG (mg/dL)	235.6 ±270.6	205.6 ±154.7	197.8 ±118.3	209.8 ±91.5	166.4 ±104.1	148.0 ±59.1	0.421
Cr mg/dL)	0.62 ±0.14	0.90 ±0.15	1.19 ±0.16	1.48 ±0.21	2.29 ±0.34	3.23 ±1.68	0.000

*N/D: No Disponible. El perfil de lípidos no estuvo disponible en los expedientes de estos pacientes por omisiones en los registros de laboratorio al momento de la primera consulta.

En relación con el control metabólico, el 73.4% de los pacientes presentó descontrol glucémico. Asimismo, se observaron concentraciones elevadas de colesterol LDL (>100 mg/dl) en el 84.6% de los casos, a pesar de lo cual únicamente el 19.7% utilizaba tratamiento con estatinas.

Respecto al tratamiento antihipertensivo, el 82% de los pacientes con hipertensión arterial se encontraba bajo manejo farmacológico. El grupo terapéutico más utilizado fueron los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) en 61.8%, seguido de betabloqueadores en 29.0%, diuréticos en 27.2%, calcioantagonistas en 21.8% e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en 9.0%. Además, el 45.5% de los pacientes se encontraba bajo terapia dual y el 7.2% recibía terapia triple antihipertensiva. En el tratamiento hipoglucemiante, el uso de insulina en pacientes con deterioro significativo de la función renal (eTFG <60 ml/min/1.73 m^2) fue del 54.9%. De estos, el 16.9% recibía monoterapia con insulina y el 38.0% terapia combinada con hipoglucemiantes orales.

Respecto a los fármacos con beneficio cardiorrenal, los iSGLT2 fueron utilizados únicamente en 16.9% de los pacientes con eTFG <60 ml/min/1.73 m^2, mientras que los GLP-1 se documentaron solo en 1.4%. Por el contrario, se observó persistencia en el uso de medicamentos potencialmente inapropiados conforme avanzaba el deterioro de la función renal. En los pacientes con eTFG ≤30 ml/min/1.73 m^2, la metformina continuaba utilizándose en 62.5% y las sulfonilureas en 18.8%.

DISCUSIÓN

La prevalencia de deterioro significativo de la función renal en nuestra cohorte, definida como eTFG <60 ml/min/1.73 m^2, fue de 7.8%, mientras que la reducción de la función renal con eTFG <90 ml/min/1.73 m^2 alcanzó el 29.6%. Por otro lado, únicamente el 4.6% de los pacientes refirió antecedente previo de ERC durante el interrogatorio directo. Estos hallazgos evidencian el subdiagnóstico de la ERC, quizás se deba por la ausencia de pruebas diagnósticas como creatinina, albuminuria, microalbuminuria en la práctica clínica o la simple aplicación de la calculadora de KDIGO durante la consulta médica lo cual de una u otra manera significa inercia diagnóstica de los profesionales de la salud.

Al comparar nuestros resultados con estudios internacionales, la prevalencia del deterioro renal significativo (eTFG <60 ml/min/1.73 m^2) se situó con 7.8%, cifra similar a lo documentado en España con el 8.4% [10], y cercana a la prevalencia global estimada de ERC (10.6%) [1]. Por otro lado, al evaluar la reducción temprana de la función renal en nuestra cohorte (eTFG <90 ml/min/1.73 m^2), la prevalencia ascendió a 29.6%; este comportamiento se alinea con las frecuencias descritas a nivel internacional en Estados Unidos (38.3%) [11] y China (35.5%) [12], así como con evidencias nacionales como el estudio KEEP México (38% mediante ecuación MDRD) [13] y en Veracruz encontró una prevalencia del 53% por CKD-EPI [7], estas discrepancias de prevalencias comparadas con nuestra cohorte se debe a la falta de tamizaje sistemático de albuminuria impidiendo detectar la enfermedad en sus primeras etapas.

Cabe destacar, que la falta de medición sistemática de la albuminuria en las consultas de atención primaria representa una de las barreras más críticas en la actualidad; en la práctica clínica real, y particularmente en centros de primer contacto con recursos limitados, este parámetro suele omitirse de forma rutinaria por cuestiones logísticas, falta de insumos o barreras económicas [14]. El gran problema de esta inercia es que la excreción de albúmina precede por años a la caída de la tasa de filtrado glomerular; al no medirla, estamos dejando en un "punto ciego" a una cantidad considerable de pacientes que ya tienen daño microvascular activo pero mantienen una eTFG aparentemente normal [15]. Esta deficiencia en el tamizaje se traduce

a una pérdida invaluable de tiempo, ya que nos hace desaprovechar la ventana terapéutica ideal para iniciar el uso de terapias modernas como los iSGLT2 o AR-GLP1. El beneficio cardiorrenal de estos fármacos alcanza su máximo impacto clínico precisamente cuando se prescriben en estas fases incipientes, mucho antes de que el daño estructural se vuelva irreversible [16].

Respecto a las comorbilidades, la hipertensión arterial fue la más frecuente en pacientes con eTFG <60 ml/min/1.73 m^2, afectando al 85.9%, seguida de la sumatoria de sobrepeso/obesidad en 77.5% e hiperlipidemia en 73.2%. Estos hallazgos son comparables con lo reportado en Alemania [17], aunque ligeramente inferiores a los observados en dicha población, donde la prevalencia de hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia fue de 91.6%, 88.4% y 79.4%, respectivamente [17].

En cuanto a las complicaciones microvasculares, la neuropatía diabética fue la más prevalente (49.3%), cifra inferior al 90% encontrado en Australia [18]. Otras complicaciones oftalmológicas fueron: las cataratas afectan al 11.3% de los pacientes vs. 36.2% en Rumania [19], la retinopatía diabética al 9.9% vs. 6.5% en Alemania [17] y el glaucoma 1.4% vs. 2% en India [20]. Cabe señalar que estas alteraciones oculares presentan etiología multifactorial y no son exclusivas de la diabetes.

Tal como se había visto en otros ensayos clínicos, el nuestro mostró una aparente mejoría en los parámetros metabólicos como glucosa, A1 y lípidos conforme empeoraba la función renal. Este dato ha sido bien documentado en varios artículos [21]. Este fenómeno ha sido explicado debido a que el daño renal va modificando no sólo el metabolismo de la glucosa sino el aclaramiento renal de insulina y la de varios hipoglucemiantes orales, así como una reducción en la gluconeogénesis renal, reducción del apetito, presencia de anemia, desnutrición, pérdida de peso entre otros factores.

En cuanto al tratamiento, se identificó un uso alarmante de metformina en estadios G4 (63.6%) y G5 (60%), a pesar de que las guías KDIGO 2022 y ADA 2023 contraindican su uso con eTFG <30 ml/min/1.73 m^2 y recomiendan ajustar dosis entre 30–60 ml/min/1.73 m^2 [3,6]. Datos similares se han reportado en Hong Kong, donde 77.7% de los pacientes con eTFG <30 continuaban recibiendo metformina [22], y en Colombia, donde el 20.5% de pacientes con ERC y DM2 se encontraban en monoterapia con este fármaco [23]. En contraste, en Corea el uso de metformina en etapa 3b descendió de 30.1% a 0% en 2021 [24], reflejando un mejor apego a las guías.

Un hallazgo igualmente relevante fue el bajo uso de agentes con beneficio cardiorrenal. Solo el 16.9% de los pacientes con deterioro significativo de la función renal (G3a–G5) recibían iSGLT2 y apenas el 1.4% agonistas de GLP-1. En general, este problema parece también ser común en otros países: En Colombia se reportó un 17% de uso de iSGLT2 y un 5.2% de GLP-1 [20], y en Estados Unidos un 5.8% y 4.4%, respectivamente [8]. Estos resultados ponen de manifiesto la amplia brecha existente entre la evidencia científica y la práctica clínica.

El manejo de dislipidemia fue también subóptimo. Aunque el 84.6% presentaba niveles elevados de LDL-C, únicamente el 19.7% utilizaba estatinas. En Corea [25], de los pacientes con dislipidemia, el uso de estatinas alcanzó un 28.1%; en Emiratos Árabes Unidos, la prevalencia fue del 91.9% [26]; mientras que, en China y Estados Unidos, 52.6% [27] y 40.1% [28], respectivamente. Esta diferencia es preocupante, considerando que el uso de estatinas se asocia a menor riesgo de progresión de ERC (HR 0.60) [29].

En relación con la hipertensión, el 61.8% de los pacientes recibían ARA-II y solo el 9% IECA. Estas cifras contrastan con las de Estados Unidos, donde 40.5% usaban IECA y 31.7% ARA-II [30]. En nuestra cohorte, el 45.5% recibía doble terapia y el 7.2% triple terapia antihipertensiva, frente al 33% de monoterapia reportado en NHANES [31].

El uso de insulina en pacientes con deterioro significativo de la función renal fue del 54.9%, de los cuales el 16.9% correspondía a monoterapia y el 38.0% a combinación con hipoglucemiantes orales. Esta prevalencia fue similar a la descrita en otras investigaciones; por ejemplo, en España cerca del 50% de los pacientes con eTFG <30 ml/min/1.73 m^2 recibían insulina, cifra que aumentaba hasta 58.1% en estadio G5 [9]. En Vietnam, el 98.5% de los pacientes en estadios G4–G5 se encontraba bajo monoterapia con insulina [32], mientras que en Colombia el uso total fue de 49% [23] y en Grecia alcanzó el 67.5% en estadios G4–G5 [33].

Finalmente, entre las limitaciones del estudio se destaca la ausencia de determinación de albuminuria y la falta de seguimiento longitudinal de la eTFG, lo cual impide confirmar el diagnóstico de ERC conforme a la clasificación KDIGO. Este aspecto deberá ser abordado en futuras investigaciones para precisar con mayor exactitud la prevalencia de enfermedad renal en pacientes con DM2.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio evidencian un importante subdiagnóstico del deterioro de la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, reflejado en el bajo reconocimiento de enfermedad renal por parte de los pacientes (4.6%) pese a que el 29.6% presentaba reducción de la función renal y el 7.8% deterioro significativo de la eTFG (<60 ml/min/1.73 m^2). Asimismo, el elevado porcentaje de descontrol glucémico observado en el grupo de deterioro significativo (73.4%) pone de manifiesto las deficiencias persistentes en el control metabólico y seguimiento integral de esta población.

De igual manera, se documentó un bajo uso de terapias con beneficio cardiorrenal, particularmente iSGLT2 y agonistas del receptor GLP-1, a pesar de la sólida evidencia que respalda su eficacia en la prevención de progresión renal y reducción de eventos cardiovasculares. En contraste, persistió el uso de fármacos potencialmente inapropiados según función renal, incluyendo metformina y sulfonilureas en pacientes con deterioro avanzado de la eTFG.

Finalmente, este trabajo refuerza la necesidad de implementar de manera rutinaria en la práctica clínica de primer contacto el uso de ecuaciones de estimación de TFG como CKD-EPI, así como la estratificación por categorías KDIGO, con el objetivo de identificar oportunamente a los pacientes con deterioro renal, optimizar el tratamiento farmacológico y disminuir la progresión hacia enfermedad renal avanzada y eventos cardiovasculares asociados.

Agradecimientos

Los autores declaran no tener agradecimientos adicionales para la realización de este trabajo.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento por parte de ninguna institución pública o privada para la realización de este estudio.

Declaración de Conflicto de Intereses

Todos los autores listados en este manuscrito declaran de forma unánime que no existe ningún conflicto de intereses de tipo económico, personal o institucional que pudiera influir en los resultados de esta investigación.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial (IA)

Los autores declaran no haber empleado herramientas de Inteligencia Artificial Generativa para la recolección, análisis de datos, ni para la redacción de este manuscrito.

Contribución de autoría (CRediT)

Rafael Margarito Violante Ortiz: Conceptualización, Metodología, Administración del proyecto, Supervisión, Redacción - revisión y edición; Norma Fernández Ordoñéz: Conceptualización, Metodología, Supervisión, Validación; Dylan Castillo Hernández: Análisis formal, Investigación, Visualización, Redacción – borrador original; Josue Isaí Zumaya García: Curación de datos, Investigación, Redacción-borrador original; Jose Alberto Tovar Ramírez: Curación de datos, Investigación; Cecilia Cárdenas Ruiz: Recursos, Validación; José Eugenio Guerra Cárdenas: Análisis formal, Validación; Dra. Elizabeth Reyna Beltrán: Curación de datos, Recursos; Gabriela Guadalupe Guerrero Suárez: Recursos, Visualización.

REFERENCIAS

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158765. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765

2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Kidney Int Suppl. 2022;12(1):7-11. https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003

3. Calvo-Prada S, Pérez-Marrugo M, Jimenez-Arcia L, Padilla-Vega G, Saray-Ricardo LF, García-Ballesteros E, et al. Enfermedad renal diabética: estado del arte. Arch Med (Manizales). 2022;18(6):1544. https://doi.org/10.36648/1698-9465.22.18.1544

4. Tamayo y Orozco JA, Lastiri-Quirós HS. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. México: Academia Nacional de Medicina de México; 2016.

5. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. Salud Publica Mex. 2023;65(Supl 1):S163-S168. https://doi.org/10.21149/14832

6. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2022;102(5S):S1-S127. https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008

7. Gutiérrez-Alba G, Montero-Mora JG, Gutiérrez-Polo R, Ramírez-Cabrera JB, Castro-Miranda B. Enfermedad renal en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2 y sus características sociodemográficas. Salud Publica Mex. 2024;66(6):788-797. https://doi.org/10.21149/15702

8. Limonte CP, Hall YN, Trikudanathan S, Tuttle KR, Hirsch IB, de Boer IH, et al. Prevalence of SGLT2i and GLP1RA use among US adults with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2022;36(6):108204. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108204

9. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlacho B, Gómez-García A, Mauricio D. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: data from a Mediterranean population database. Prim Care Diabetes. 2021;15(3):588-595. https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.02.003

10. Llisterri JL, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Rodríguez-Roca GC, Prieto-Díaz MÁ, Martín-Sánchez V, et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica y factores asociados en la población asistida en atención primaria de España: resultados del estudio IBERICAN. Med Clin (Barc). 2021;156(4):157-165. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.03.005

11. Wu B, Bell K, Stanford A, Kern DM, Tunceli O, Vupputuri S. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007-2012. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016;4(1):e000154. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2015-000154

12. Duan J, Wang C, Liu D, Qiao Y, Pan S, Jiang D, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey. Sci Rep. 2019;9(1):10408. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46857-7

13. Stempniewicz N, Desai U, Copeland LA, et al. Chronic kidney disease testing among primary care patients with type 2 diabetes across 24 US health care organizations. Diabetes Care. 2021;44(9):2000-2009. https://doi.org/10.2337/dc20-2715

14. Madero M, Garcia-Garcia G. The status of nephrology in Mexico. Blood Purif. 2021;50(4-5):496-503.

15. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816

16. Obrador GT, García-García G, Villa AR, Rubilar X, Olvera N, Ferreira E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US. Kidney Int Suppl. 2010;77(116):S2-S8. https://doi.org/10.1038/ki.2009.540

17. Bramlage P, Lanzinger S, Van Mark G, Hess E, Fahrner S, Heyer C, et al. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):33. https://doi.org/10.1186/s12933-019-0837-x

18. Arnold R, Pianta T, Issar T, Kirby A, Scales CMK, Kwai NCG, et al. Peripheral neuropathy: an important contributor to physical limitation and morbidity in stages 3 and 4 chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(4):713-719. https://doi.org/10.1093/ndt/gfab043

19. Ivanescu A, Popescu S, Gaita L, Albai O, Braha A, Timar R. Risk factors for cataracts in patients with diabetes mellitus. J Clin Med. 2024;13(23):7005. https://doi.org/10.3390/jcm13237005

20. Chougule N, Harakuni U, Bansal R, Sunny L. Ocular manifestations in patients with diabetes with end-stage renal disease. Indian J Health Sci Biomed Res. 2020;13(2):155-159. https://doi.org/10.4103/kleuhsj.kleuhsj_88_19

21. Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic monitoring and management in advanced chronic kidney disease. Endocr Rev. 2020;41(5):756-774. https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa017

22. Yang A, Shi M, Wu H, Lau E, Cheung J, Zhang X, et al. Clinical outcomes following discontinuation of metformin in patients with type 2 diabetes and advanced chronic kidney disease in Hong Kong: a territory-wide, retrospective cohort and target trial emulation study. EClinicalMedicine. 2024;71:102568. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102568

23. Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Valladales-Restrepo LF, Franco J, Forero M, Vizcaya D, et al. Treatment patterns of antidiabetic and kidney protective therapies among patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in Colombia: the KDICO descriptive study. Diabetol Metab Syndr. 2023;15:150. https://doi.org/10.1186/s13098-023-01126-6

24. Joo SH, Yang S, Lee S, Park SJ, Park T, Rhee SY, et al. Trends in antidiabetic drug use and safety of metformin in diabetic patients with varying degrees of chronic kidney disease from 2010 to 2021 in Korea: retrospective cohort study using the common data model. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(10):1369. https://doi.org/10.3390/ph17101369

25. Kim NH, Seo MH, Jung JH, Han KD, Kim MK, Kim NH. 2023 diabetic kidney disease fact sheet in Korea. Diabetes Metab J. 2024;48(3):463-472. https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0310

26. Jairoun AA, Ping CC, Ibrahim B, Al Jawamis DF, Al Jaberi AK, Dawoud T, et al. Effect of statins and antihyperglycemics on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study with a 12-year follow-up. J Pharm Policy Pract. 2025;18(1):2414293. https://doi.org/10.1080/20523211.2024.2414293

27. Shi L, Xue Y, Yu X, Wang Y, Hong T, Li X, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in China: cross-sectional study. JMIR Public Health Surveill. 2024;10:e54429. https://doi.org/10.2196/54429

28. Iyalomhe OE, Saparamadu AADNS, Alexander GC. Use of statins for primary prevention among individuals with CKD in the United States: a cross-sectional, time-trend analysis. Am J Kidney Dis. 2025;85(4):421-431.e1. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.11.003

29. Zhou S, Su L, Xu R, Li Y, Chen R, Cao Y, et al. Statin initiation and risk of incident kidney disease in patients with diabetes. CMAJ. 2023;195(21):E729-E738. https://doi.org/10.1503/cmaj.230093

30. Foti K, Wang D, Chang A, Selvin E, Sarnak M, Chang T, et al. Potential implications of the 2021 KDIGO blood pressure guideline for adults with chronic kidney disease in the United States. Kidney Int. 2021;99(3):686-695. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.019

31. Li F, Sun A, Wu F, Zhang D, Zhao Z. Trends in using of antihypertensive medication among US CKD adults, NHANES 2001-2018. Front Cardiovasc Med. 2023;10:990997. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.990997

32. Dang KD, Nguyen HMT, Phung YP, Le TQN. Optimizing antidiabetic medication management for type 2 diabetes and renal dysfunction in Can Tho City, Vietnam. Prz Menopauzalny. 2024;23(2):75-82. https://doi.org/10.5114/pm.2024.141090

33. Migdalis IN, Papanas N, Ioannidis IM, Sotiropoulos AE, Raptis AE, Dimitriadis GD, et al. Antidiabetic and other therapies used in subjects with diabetes and chronic kidney disease in a hospital-based clinic population in Greece. J Clin Med. 2021;10(10):2104. https://doi.org/10.3390/jcm10102104

DOI: https://doi.org/10.62954/zm7bdn22 Revista Mexicana de Investigación Médica Número 5 Mayo-Octubre pp 76-84
Recepción: 15/06/2026
Aceptado: 03/09/2026
Publicado en línea: 07/09/2026

ARTÍCULO ORIGINAL

ESTANDARIZACIÓN DE LA AMPLIFICACIÓN DE UNA REGIÓN CODIFICANTE DE APOL1 MEDIANTE RT-PCR EN LÍNEAS CELULARES HUMANAS

STANDARDIZATION OF THE AMPLIFICATION OF A CODING REGION OF APOL1 BY RT-PCR IN HUMAN CELL LINES.

Susana A. Rodríguez Jiménez[a], Ericka V. Limón Moreno[b], Tania Estrada Jiménez[b], Daniela Rodríguez Flores[c], Lorena Milflores Flores[c], Dalia Molina Romero[c], Noe Velázquez Márquez[d], Lilia Sánchez Minutti[e], Amado I. Grandes Blanco[e], Oscar Castañeda Sánchez[f], Gerardo Santos López[g], Luis Márquez Domínguez[g*].

[a]Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Calle 13 sur 2702 Colonia Volcanes C.P 72410. Puebla Pue., México.

[b]Facultad de Medicina, Decanato de Ciencias de la Vida y de la Salud, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Calle 21 sur 1103 Barrio Santiago C.P: 72410, Puebla Pue., México

[c]Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Blvd. Valsequillo y Av. San Claudio, Edificio 112-A, Ciudad Universitaria, Col. Jardines de San Manuel C. P. 72570, Puebla, Pue. México.

[d]Escuela de Medicina, Universidad de la Salud del Estado de Puebla. Reforma 722 Colonia Centro C.P 72000, Puebla, Pue. México.

[e]Facultad de Ingeniería en Biotecnología, Universidad Autónoma de Tlaxcala. Avenida Universidad Politécnica de Tlaxcala, No.1 San Pedro Xalcatzinco, C. P. 90180, Tepeyanco Tlaxcala, México.

[f]Hospital General de Zona No. 1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Universidad s/n, Colonia Xicoténcatl, C.P. 90062, Tlaxcala,Tlax. México.

[g]Laboratorio de Virología, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Carretera Federal Atlixco-Metepec Km. 4.5. C.P. 74360. Metepec, Puebla, México.

***Autor de correspondencia:** lumardo80@gmail.com*

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un creciente problema de salud pública en México, donde su etiología involucra factores metabólicos, ambientales y genéticos. Entre estos últimos, las variantes del gen APOL1 se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar ERC en poblaciones con ascendencia africana; sin embargo, su caracterización en poblaciones latinoamericanas continúa siendo limitada. El objetivo de este estudio fue estandarizar una estrategia molecular basada en ARN mensajero de APOL1 para la amplificación de una región codificante de APOL1 que contiene las variantes de riesgo G1 y G2 y su caracterización mediante secuenciación Sanger. Se diseñó un par de oligonucleótidos dirigidos a una región codificante del exón 7 de APOL1, correspondiente al dominio IV de la proteína. Se optimizaron las condiciones de amplificación mediante RT-PCR utilizando ARN total obtenido de cuatro líneas celulares humanas, HaCaT, HeLa, SW-480, C33A, empleadas como modelo biológico para la estandarización técnica. Los amplicones obtenidos (203 pb) fueron analizados mediante secuenciación Sanger para verificar la identidad de la región amplificada.

La amplificación del fragmento esperado (203 pb) se obtuvo de manera reproducible en las líneas celulares evaluadas. La secuenciación confirmó la identidad del amplicón obtenido y los análisis bioinformáticos complementarios (BLASTN, Primer-BLAST, In-Silico PCR y dbSNP) respaldaron la evaluación de la especificidad del par de oligonucleótidos diseñados para la región blanco de APOL1. No se identificaron cambios nucleotídicos correspondientes a las variantes de riesgo G1 y G2 en las secuencias analizadas, resultado consistente con el modelo biológico utilizado.

Esta metodología constituye una aproximación analítica preliminar para la amplificación y caracterización molecular de una región de APOL1 que alberga las variantes de riesgo G1/G2 y proporciona una base metodológica para futuros estudios orientados a completar la validación analítica del método mediante la incorporación de controles positivos y muestras clínicas previamente caracterizadas.

Palabras Clave: *APOL1, enfermedad renal crónica, RT-PCR, variantes de riesgo.*

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) represents a growing public health concern in Mexico, where its etiology involves metabolic, environmental, and genetic factors. Among the latter, variants of the APOL1 gene have been associated with an increased risk of CKD in populations of African ancestry; however, their characterization in Latin American populations remains limited. The aim of this study was to standardize an mRNA-based molecular strategy for the amplification of a coding region of APOL1 containing the G1 and G2 risk variants and its characterization by Sanger sequencing. A pair of oligonucleotide primers targeting a coding region within exon 7 of APOL1, corresponding to protein domain IV, was designed. Amplification conditions were optimized by RT-PCR using total RNA extracted from four human cell lines (HaCaT, HeLa, SW-480, and C33A)w, which were employed as biological models for technical standardization. The resulting amplicons (203 bp) were analyzed by Sanger sequencing to verify the identity of the amplified region.

Reproducible amplification of the expected 203-bp fragment was achieved in all evaluated cell lines. Sanger sequencing confirmed the identity of the amplified product, while complementary bioinformatic analyses (BLASTN, Primer-BLAST, In-Silico PCR, and dbSNP) supported the *in silico* assessment of primer specificity for the target region of APOL1. No nucleotide changes corresponding to the G1 and G2 risk variants were identified in the analyzed sequences, a finding consistent with the biological model used.

This methodology constitutes a preliminary analytical approach for the amplification and molecular characterization of an APOL1 region harboring the G1/G2 risk variants and provides a methodological basis for future studies aimed at completing the analytical validation of the method through the incorporation of positive controls and previously characterized clinical samples.

Keywords: *APOL1, Chronic Kidney Disease, Risk Variants, RT-PCR.*

Esta obra está bajo Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de un filtrado glomerular (FG) menor a 60 ml/min/1.73 m^2, así como daño renal evidenciado por marcadores como albuminuria, alteraciones del sedimento urinario, desequilibrios hidroelectrolíticos o anormalidades estructurales detectadas por imagen o histología, persistentes durante más de tres meses[1,2]. En México, las principales causas reportadas de ERC incluyen diabetes mellitus (DM) 53%, hipertensión arterial sistémica (HAS) 35%, glomerulopatías 4%, además de formas idiopáticas y de probable origen genético[3]. A nivel mundial, en 2019 se reportó un estimado de 697.3 millones de casos de ERC y de 19 millones de casos incidentes. La tasa de incidencia se incrementó un 29.3% de 1990 a 2019[4]. En México, la ERC representa una carga creciente para el sistema de salud; se estima que más de 14.5 millones de personas viven con esta enfermedad y que para el 2030 aproximadamente 5,4 millones requerirán terapia de reemplazo renal (TRR) con el consecuente incremento en los costos de atención[4-7].

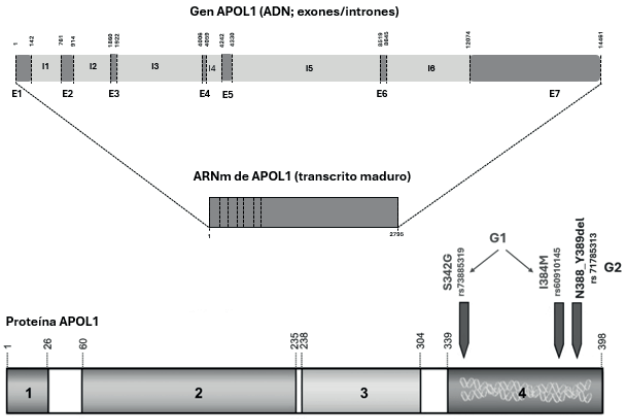
Existen factores de susceptibilidad como edad avanzada, historia familiar de ERC, masa renal disminuida, bajo peso al nacer, ascendencia africana y otras minorías étnicas, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidad y nivel socioeconómico bajo[8].

Entre los casos diagnosticados como "idiopáticos" existe una contribución genética. En este contexto, el gen APOL1 (apolipoproteína L1) ha cobrado relevancia. Esta proteína, parte esencial de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), participa tanto en la regulación del colesterol plasmático como en mecanismos de inmunidad innata, debido a su capacidad lítica frente a ciertos protozoos[9]. Se han descrito dos variantes de riesgo en el gen APOL1: G1, definida por las sustituciones S342G (rs73885319) e I384M (rs60910145), y G2 (rs71785313), correspondiente a una deleción de seis nucleótidos que ocasiona la pérdida de los aminoácidos N388 y Y389 (p.Asn388_Tyr389del), ambas ubicadas en el dominio IV de la proteína, figura 1. En contraste, el alelo Go representa la variante no asociada con riesgo. Las variantes de riesgo de APOL1 pueden encontrarse en individuos heterocigotos o homocigotos. Diversos estudios han demostrado una fuerte asociación entre las variantes G1 y G2 y la aparición de ERC, particularmente en individuos de ascendencia africana[10]. Además, en pacientes que ya presentan la ERC, la presencia de estas variantes de riesgo se ha vinculado con una progresión acelerada hacia estadios avanzados de la enfermedad, lo que incrementa la probabilidad de desarrollar complicaciones severas y reduce el tiempo hasta la falla renal terminal[11, 12].

Estudios recientes de genómica poblacional, como el Mexican Biobank (2023), han demostrado que la ascendencia africana presenta una distribución heterogénea en la población mexicana. En este contexto, las variantes de riesgo de APOL1 han sido identificadas previamente en individuos latinoamericanos mediante estudios de genómica poblacional, principalmente mediante plataformas de genotipificación y cohortes reclutadas en Estados Unidos[13]. Sin embargo, existe información limitada acerca de estrategias metodológicas dirigidas a la amplificación y caracterización molecular de regiones codificantes de APOL1 mediante aproximaciones complementarias.

Históricamente, la ascendencia africana fue incorporada como factor en el cálculo de la tasa de filtrado glomerular estimada (eGFR) [14]. No obstante, en 2021, la National Kidney Foundation y la American Society of Nephrology recomendaron eliminar el ajuste basado en raza debido a cuestionamientos sobre su validez biológica y su impacto en la equidad del acceso al diagnóstico y tratamiento[15,16]. La identificación de estas variantes se realiza convencionalmente mediante análisis de ADN genómico, considerado el estándar para estudios de genotipificación debido a su estabilidad e independencia del nivel de expresión génica[9,17].

No obstante, en el presente trabajo se empleó ARN mensajero como modelo para la estandarización analítica de la amplificación de una región codificante de APOL1 que contiene las variantes G1/G2. Debido a que ambas variantes se localizan dentro del mismo exón, el empleo de ARNm permitió establecer las condiciones para la amplificación de la región codificante de interés y verificar la identidad del amplicón obtenido mediante secuenciación Sanger[18,19]. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue estandarizar una estrategia basada en RT-PCR para la amplificación de una región codificante de APOL1 que contiene las variantes de riesgo G1 y G2, utilizando líneas celulares humanas como modelo biológico y verificar la identidad del amplicón mediante secuenciación Sanger.



Región	Posición	Función
1	M1-R26	Péptido señal
2	M60-W235	Dominio formador de poros
3	A238-P304	Dominio de direccionamiento de membrana
4	A339-L398	Dominio de enlace a SRA

Figura 1. Representación esquemática del gen APOL1 y de la proteína codificada (isoforma de referencia NP_003652.2). En la parte superior se muestra la organización génica, indicando exones (cajas) e intrones (líneas), así como la región codificante correspondiente. En la parte inferior se presenta la estructura de la proteína y la organización de sus dominios funcionales. Los números (1–4) indican: (1) péptido señal (M1–R26), (2) dominio formador de poros (M60–W235), (3) dominio de direccionamiento de membrana (A238–P304) y (4) dominio de interacción con SRA (*Serum Resistance-Associated protein* por sus siglas en inglés) (A339–L398). Se muestran las posiciones de las variantes de riesgo: G1, definido por dos sustituciones no sinónimas rs73885319 (p.Ser342Gly) y rs60910145 (p.Ile384Met); y G2, correspondiente a la deleción rs71785313 (p.Asn388_Tyr389del). Las posiciones de los aminoácidos se indican con base en la secuencia de referencia. Estas variantes se localizan en el dominio C-terminal implicado en la interacción con SRA, asociado a la actividad tripanolítica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un par de oligonucleótidos dirigidos a amplificar una región codificante del exón 7 del gen APOL1 que abarca las variantes de riesgo G1 (rs73885319, rs60910145) y G2 (rs71785313) (Tabla I).

Previo al diseño de los oligonucleótidos, se realizó un alineamiento múltiple de más de 100 secuencias del transcrito de APOL1 disponibles en bases de datos públicas (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/) para identificar regiones conservadas dentro del exón de interés. Los oligonucleótidos fueron diseñados utilizando como referencia la secuencia del transcrito de APOL1 (NM_003661.4), con el objetivo de amplificar la región codificante correspondiente al exón 7 que contiene las variantes de riesgo G1/G2. El diseño se realizó mediante la herramienta Primer Design de la plataforma VectorBuilder v3.2.0-WIN considerando longitud del oligonucleótido, contenido de GC, temperatura de fusión (Tm) y minimización de estructuras secundarias. Posteriormente, el par de oligonucleótidos fue sometido a una evaluación bioinformática mediante BLASTN (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/) para evaluar la especificidad del alineamiento del par de oligonucleótidos frente al genoma humano; Primer-BLAST (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/index.cgi) para confirmar el tamaño del amplicón esperado y descartar amplificaciones inespecíficas; In-Silico PCR del UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr), ensamblaje GRCh38/hg38, para corroborar la localización cromosómica del producto de amplificación; y la base de datos dbSNP (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/) para verificar la ausencia de variantes reportadas dentro de las regiones de unión de ambos oligonucleótidos. Los resultados de estas evaluaciones se emplearon como evidencia complementaria para respaldar la selección del par de oligonucleótidos dirigido a la amplificación de la región blanco de APOL1.

Para la estandarización de la amplificación del transcrito de APOL1 se emplearon cuatro líneas celulares humanas:

1. HaCaT, queratinocitos epidermales humanos (ATCC PCS-200-11)[20].
2. HeLa, carcinoma cervical humano (ATCC CRM-CCL2)[21].
3. SW-480, adenocarcinoma colorrectal humano (ATCC CCL-228)[22].
4. C33A, carcinoma cervical humano HPV negativo[23].

Las líneas celulares utilizadas en este estudio (HaCaT, SW-480, C33A y HeLa) se encontraban disponibles en el laboratorio al momento del estudio. Algunas fueron adquiridas originalmente de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, USA) y otras fueron obtenidas mediante donación de otros grupos de investigación. En todos los casos, las líneas celulares corresponden a cepas originalmente derivadas de ATCC. Las células fueron mantenidas bajo condiciones estándar de cultivo y se verificó su morfología característica durante el mantenimiento.

Las líneas celulares fueron empleadas exclusivamente como modelo biológico para la estandarización de los procesos de extracción de ARN, amplificación y verificación por secuenciación del fragmento de interés. No fueron utilizadas con fines de representatividad poblacional ni para evaluación funcional de APOL1. La selección de modelos celulares con expresión detectable del transcrito permitió evaluar la amplificación de la región codificante objetivo en distintos contextos celulares.

Las células se mantuvieron con medio DMEM 1X, suero fetal bovino (SFB) al 5-10% en una atmósfera de CO_2 al 5%. Cuando alcanzaron una confluencia de 80 – 100% se procedió a realizar la extracción de ARN total eliminando el sobrenadante y directamente a la monocapa celular se adicionó TRIzol™ (Cat.: 15596018, Invitrogen, Carlsbad, CA), método fenol-cloroformo. La concentración y pureza del ARN total se evaluó por espectrofotometría (NanoPhotometer® N60, IMPLEN), obteniéndose valores de concentración en ng/μl y una pureza con valores $A_{260/280}$ 1.7-1.9. La integridad del ARN total se verificó mediante electroforesis en gel de agarosa al 1% bajo condiciones no desnaturalizantes (TAE 0.5X a 100 V durante 50 min) como control preliminar de la calidad. El ARN total extraído fue tratado con DNasa I (Cat.: EN0521 ThermoFisher Scientific) para eliminar ADN genómico residual. El ARN total previamente tratado con DNasa I se utilizó para la síntesis del ADN complementario (ADNc) mediante el kit Revert Aid H Minus (Cat.: EP0451, ThermoFisher Scientific) empleando hexámeros aleatorios y siguiendo las instrucciones del fabricante. Durante la síntesis de ADNc no se incluyó una reacción control sin transcriptasa reversa (-RT), por lo que la posible contribución de ADN genómico residual no fue evaluada de manera experimental durante esta etapa del estudio. Para estandarizar las condiciones de amplificación entre las diferentes muestras, el ARN total fue ajustado previamente a 500 ng/μl antes de la síntesis del ADNc, manteniéndose dentro del intervalo recomendado del fabricante (rango recomendado: 0.1 ng – 5 μg por reacción). Posteriormente, el ADNc obtenido se utilizó como molde para la reacción de PCR, empleando 2 μl del producto de retrotranscripción por reacción.

La amplificación de un segmento del dominio 4 de APOL1 se realizó mediante PCR utilizando los oligonucleótidos diseñados (APOL1-4 sentido y APOL1-4 antisentido) y el PCR Master Mix (Cat.: M7502, Promega) bajo las condiciones descritas en la tabla II. Inicialmente, las reacciones se realizaron en un volumen final de 10 μl para verificar la obtención del fragmento esperado. Para cada línea celular se realizaron dos experimentos independientes a partir de cultivos celulares distintos, incluyendo extracción independiente de ARN total, síntesis de ADNc y amplificación por PCR, con el fin de evaluar la reproducibilidad del procedimiento. Cada reacción incluyó ambos oligonucleótidos a una concentración de 10 μM, obteniendo una concentración final de 0.5 μM para cada oligonucleótido en la reacción. Una vez confirmada la amplificación del fragmento esperado, se realizaron tres reacciones adicionales de 30 μl manteniendo la misma concentración final de oligonucleótidos (0.5 μM

por reacción) para obtener cantidad suficiente de producto para purificación y secuenciación.

Los productos de PCR se visualizaron en gel de agarosa al 1% (TAE 0.5X, 100 V, 50 min). Se realizaron reacciones de PCR con un mayor volumen para obtener suficiente producto, el cual fue purificado a partir del gel de agarosa utilizando el kit QIAquick Gel Extraction Kit (Cat.:28704, QIAGEN). La concentración final se cuantificó nuevamente por espectrofotometría para su posterior secuenciación mediante el método de Sanger. Las secuencias obtenidas se editaron y alinearon utilizando el software BioEdit 7.7.1 mediante la herramienta ClustalW Multiple Alignment para realizar el alineamiento múltiple[24]. Posteriormente, las secuencias se alinearon con la secuencia de referencia del transcrito de APOL1 (NM_003661.4) y con las secuencias de referencia correspondientes a los alelos G0, G1 y G2 para verificar la cobertura de las posiciones de rs73885319, rs60910145 y rs71785313. Adicionalmente, se inspeccionaron las posiciones de unión de ambos oligonucleótidos para confirmar la ausencia de variantes reportadas que pudieran interferir con la amplificación del fragmento de interés.

Tabla I. Características del par de oligonucleótidos diseñado para la amplificación de una región codificante del gen APOL1 que contiene las variantes de riesgo G1/G2.

Nombre	Tm °C	Tamaño del amplicón	Secuencia (5' → 3')	Longitud (nt)	GC (%)	Posición NM_003661.4
APOL 1-4 sentido	60.1	203 pb	GCAGAGGAGTCAAGCTCACGG	21	61.9	1095 - 1115
APOL 1-4 antisentido	59.8		TTCTTGGTCCGCCTGCAGAATC	22	54.5	1276 - 1297

Tabla II. Condiciones de retrotranscripción (RT) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación de la región codificante de APOL1 que contiene las variantes de riesgo.

PCR

Temperatura °C	Tiempo	# Ciclos
94°	2:00	1
94°	0:30	35
60°	0:30	
72°	1:00	
72°	5:00	1
4°	∞	

Retrotranscripción

Temperatura °C	Tiempo	# Ciclos
25°	5:00	1
42°	1:00:00	
72°	5:00	
4°	∞	

RESULTADOS

El análisis bioinformático del par de oligonucleótidos mostró resultados consistentes entre las herramientas empleadas. BLASTN evidenció el alineamiento de ambos oligonucleótidos con la región blanco del gen APOL1; Primer-BLAST predijo la obtención de un único amplicón del tamaño esperado (203 pb); el análisis mediante In-Silico PCR localizó el producto esperado en el cromosoma 22 (GRCh38/hg38); y la consulta en la base de datos dbSNP mostró ausencia de variantes reportadas dentro de las regiones de unión de ambos oligonucleótidos. En conjunto, estos resultados respaldaron la selección del par de oligonucleótidos para la amplificación de la región codificante de APOL1 evaluada en este estudio.

Posteriormente, se obtuvo la amplificación del fragmento esperado de 203 pb correspondiente a la región codificante de APOL1 en las cuatro líneas celulares humanas evaluadas (figura 2). En todos los casos se observó un único producto de amplificación del tamaño esperado y no se detectaron bandas adicionales bajo las condiciones experimentales evaluadas. Los productos amplificados fueron purificados y analizados mediante secuenciación Sanger. Las secuencias obtenidas se alinearon con la secuencia de referencia del transcrito de APOL1 (NM_003661.4) y se compararon con las secuencias de referencia correspondientes a los alelos G0, G1 y G2 para verificar la cobertura de las posiciones asociadas con las variantes de riesgo. El análisis de los cromatogramas y del alineamiento mostró conservación de la secuencia de referencia en las posiciones correspondientes a rs73885319, rs60910145 y rs71785313.

Para el análisis comparativo, las secuencias de referencia correspondientes a los alelos G1 y G2 se construyeron incorporando, respecto a la secuencia de referencia G0 (NM_003661.4), las sustituciones nucleotídicas rs73885319 y rs60910145 para G1, y la deleción rs71785313 para G2. No se identificaron las sustituciones nucleotídicas asociadas con G1 ni la deleción característica de G2 respecto a la secuencia de referencia en ninguna de las secuencias obtenidas de las cuatro líneas celulares analizadas (figura 3).

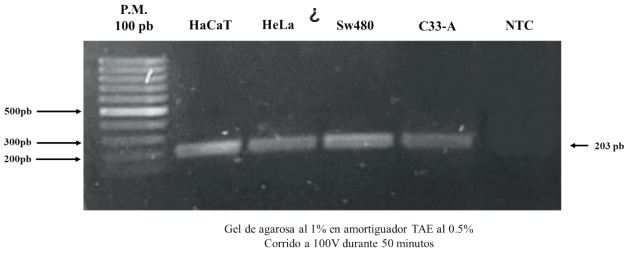


Figura 2. Amplificación por PCR del fragmento correspondiente al dominio IV del gen APOL1 en líneas celulares humanas. Carril 1: marcador de peso molecular; carriles 2–5: productos de amplificación obtenidos a partir de las líneas celulares evaluadas; NTC (No Template Control): control negativo, que contiene todos los reactivos de la PCR excepto ADNc. Se observa un único amplicón del tamaño esperado (203 pb), sin bandas adicionales visibles bajo las condiciones experimentales evaluadas.

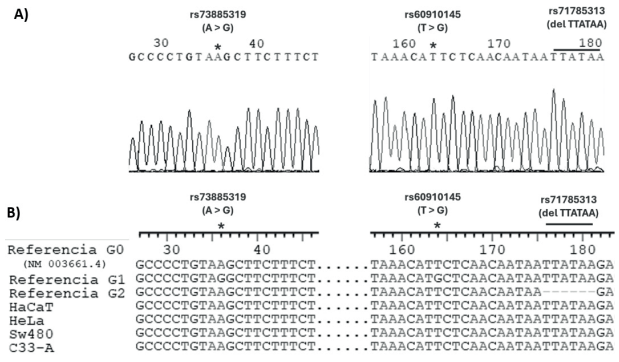


Figura 3. Confirmación por secuenciación Sanger de la región codificante de APOL1 que contiene las variantes de riesgo G1/G2. A) Cromatogramas representativos obtenidos de las secuencias de las líneas celulares humanas evaluadas. B) Alineamiento comparativo entre las secuencias obtenidas de las líneas celulares humanas y las secuencias de referencia correspondientes a los alelos G0, G1 y G2. Se indican las posiciones correspondientes a rs73885319 y rs60910145 (sustituciones que definen G1) y rs71785313 (deleción que define a G2). Las posiciones señaladas permitieron verificar la identidad del amplicón y corroborar que las secuencias obtenidas correspondieron a la secuencia de referencia y que no presentaron las variantes de riesgo analizadas. La numeración de nucleótidos se realizó con base en la secuencia de referencia del transcrito APOL1 (NM_003661.4).

DISCUSIÓN

La amplificación de la región codificante de APOL1 que contiene las variantes de riesgo G1/G2 en las cuatro líneas celulares humanas, junto con la validación bioinformática del par de oligonucleótidos y la confirmación del amplicón mediante secuenciación Sanger, respaldan la obtención del fragmento de interés bajo las condiciones experimentales evaluadas. En las secuencias obtenidas no se identificaron las sustituciones correspondientes a rs73885319, rs60910145 ni la deleción rs71785313, resultado consistente con el modelo biológico utilizado y con el objetivo del estudio.

La selección de esta región del gen APOL1 se fundamentó en su relevancia biológica, ya que las variantes G1 y G2 han sido ampliamente asociadas con susceptibilidad y progresión acelerada de enfermedad renal crónica en determinadas poblaciones. Estas variantes presentan una distribución

poblacional heterogénea y su frecuencia se ha relacionado principalmente con contribuciones variables de ascendencia africana. En México, estudios recientes de genómica poblacional como el Biobanco Mexicano (2023), que incluyó 6,057 individuos de 898 localidades rurales y urbanas en los 32 estados de México, demostraron una distribución diferencial de componentes ancestrales entre regiones. Este contexto resalta el interés de disponer de herramientas moleculares que permitan amplificar y caracterizar la región de APOL1 que contiene las variantes G1 y G2 en futuros estudios genéticos realizados en la población mexicana. Sin embargo, la composición genética individual no puede inferirse únicamente a partir del origen geográfico o demográfico[13]. El presente estudio no incluyó controles positivos previamente caracterizados para las variantes G1/G2 ni una reacción control sin transcriptasa reversa (-RT), por lo que no constituye una validación analítica completa ni permite establecer parámetros de desempeño diagnóstico como sensibilidad, especificidad o límites de detección. Aunque el tratamiento con DNasa I reduce la posibilidad de amplificación de ADN genómico residual, la ausencia del control de -RT impide descartar experimentalmente dicha contribución. No obstante, la secuenciación directa del amplicón permitió confirmar la identidad de la región amplificada y verificar la cobertura de las posiciones nucleotídicas de interés. Cabe destacar que incluso la línea celular HeLa, derivada de una mujer afroamericana, no presentó las variantes evaluadas, lo que es consistente con el hecho de que estos alelos no están universalmente presentes dentro de poblaciones con dicho componente ancestral[25].

La metodología desarrollada constituye una aproximación preliminar para la amplificación y caracterización molecular de una región codificante de APOL1 mediante RT-PCR y secuenciación Sanger. Estudios posteriores deberán incorporar controles positivos previamente caracterizados, controles sin transcriptasa reversa (-RT) y muestras clínicas previamente caracterizadas para completar la validación analítica del método y evaluar su utilidad en estudios poblacionales y asociación genética.

CONCLUSIONES

En este estudio se logró la estandarización preliminar de la amplificación de un fragmento del gen APOL1 que contiene las variantes de riesgo G1 y G2 mediante RT-PCR, así como la confirmación de la identidad del fragmento amplificado mediante secuenciación Sanger en líneas celulares humanas.

Los resultados obtenidos demostraron una amplificación reproducible del fragmento de interés, cuya identidad fue confirmada mediante secuenciación Sanger. La ausencia de las variantes de riesgo G1 y G2 en las secuencias obtenidas fue consistente con el modelo biológico utilizado y no debe interpretarse como evidencia del desempeño del método para la detección de variantes en muestras clínicas. La ausencia de controles positivos previamente caracterizados y de una reacción control sin transcriptasa reversa (-RT), así como el uso exclusivo de líneas celulares, limitan la validación analítica completa del procedimiento y no permiten establecer parámetros de desempeño como sensibilidad, especificidad o límites de detección. El presente trabajo constituye una aproximación metodológica preliminar para la amplificación y caracterización molecular de una región codificante de APOL1 y proporciona una base metodológica para futuros estudios que incorporen muestras clínicas previamente genotipificadas, controles positivos y controles sin transcriptasa reversa (-RT), con el fin de completar la validación analítica del método.

Agradecimientos

Agradecemos de manera especial el invaluable apoyo brindado por la Facultad de Medicina de la

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, la Facultad de Medicina y el Decanato de Ciencias de la Vida y de la Salud de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, la Facultad de Ciencias Biológicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, la Escuela de Medicina de la Universidad de la Salud del Estado de Puebla, la Facultad de Ingeniería en Biotecnología de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, el Hospital General de Zona No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social y el Laboratorio de Virología del Centro de Investigación Biomédica de Oriente del IMSS. Su colaboración y apoyo institucional fueron fundamentales para la realización de este estudio.

Financiamiento

El siguiente proyecto no contó con financiamiento.

Conflicto De Intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de autor (CRediT)

Curación de datos, análisis formal, investigación, visualización, redacción – borrador original: Susana A. Rodríguez Jiménez, Ericka V. Limón Moreno, Daniela Rodríguez Flores Administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, visualización, redacción - borrador original: Tania Estrada Jiménez, Noe Velázquez Márquez, Lilia Sánchez Minutti, Gerardo Santos López, Lorena Milflores Flores, Dalia Molina Romero, Oscar Castañeda Sánchez Conceptualización, metodología, administración del proyecto, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición: Amado I. Grandes Blanco, Luis Márquez Domínguez.

REFERENCIAS

Johnson HN, Prasad-Reddy L. Updates in chronic kidney disease. J Pharm Pract. 2024;37(6):1380-1390. https://doi.org/10.1177/08971900241262381.

Grams ME, Melamed ML. Chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2025;178(9). https://doi.org/10.7326/ANNALS-25-02684.

Argaiz ER, Morales-Juárez L, Razo C, Ong L, Rafferty Q, Rincón-Pedrero R, et al. La carga de enfermedad renal crónica en México. Análisis de datos basado en el estudio Global Burden of Disease 2021. Gac Med Mex. 2023;159(6):501-508. https://doi.org/10.24875/GMM.23000393.

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica: guía de evidencias y recomendaciones. México: CENETEC; 2019. Disponible en: http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc

Cortés-Sanabria L, Álvarez-Santana G, Orozco-González CN, Soto-Molina H, Martínez-Ramírez HR, Cueto-Manzano AM. Impacto económico de la enfermedad renal crónica: perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(Suppl 2).

Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4 Suppl). https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018.

Abdissa D. Purposeful review to identify risk factors, epidemiology, clinical features, treatment and prevention of chronic kidney disease of unknown etiology. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2020;13:367-377. https://doi.org/10.2147/IJNRD.S283161.

Chen S, Chen L, Jiang H. Prognosis and risk factors of chronic kidney disease progression in patients with diabetic kidney disease and non-diabetic kidney disease: a prospective cohort CKD-ROUTE study. Ren Fail. 2022;44(1):1309-1318. https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2106872.

Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 and kidney disease: from genetics to biology. Annu Rev Physiol. 2020;82:323-342. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034345.

Hopper T, Olabisi OA. APOL1-mediated kidney disease. JAMA. 2024;331(19):1668-1669. https://doi.org/10.1001/jama.2024.2667.

Kramer HJ, Stilp AM, Laurie CC, Reiner AP, Lash J, Daviglus ML, et al. African ancestry-specific alleles and kidney disease risk in Hispanics/Latinos. J Am Soc Nephrol. 2017;28(3):915-922. https://doi.org/10.1681/ASN.2016030357.

Pays E, Vanhollebeke B, Uzureau P, Lecordier L, Perez-Morga D. The molecular arms race between African trypanosomes and humans. Nat Rev Microbiol. 2014;12(8):575-584. https://doi.org/10.1038/nrmicro3298.

Sohail M, Palma-Martínez MJ, Chong AY, Quinto-Cortés CD, Barberena-Jonas C, Medina-Muñoz SG, et al. Mexican Biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. Nature. 2023;622(7984):775-783. https://doi.org/10.1038/s41586-023-06560-0.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-612. https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

Delgado C, Baweja M, Burrows NR, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, et al. Reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney diseases: an interim report from the NKF-ASN Task Force. Am J Kidney Dis. 2021;78(1):103-115. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.03.008.

Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. N Engl J Med. 2021;385(19):1737-1749. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953.

Freedman BI, Limou S, Ma L, Kopp JB. APOL1-associated nephropathy: a key contributor to racial disparities in CKD. Am J Kidney Dis. 2018;72(5 Suppl 1). https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.020.

Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science. 2010;329(5993):841-845. https://doi.org/10.1126/science.1193032.

Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A, et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end-stage kidney disease risk previously attributed to MYH9. Hum Genet. 2010;128(3):345-350. https://doi.org/10.1007/s00439-010-0861-0.

Boukamp P, Petrussevska RT, Breitkreutz D, Hornung J, Markham A, Fusenig NE. Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. J Cell Biol. 1988;106(3):761-771. https://doi.org/10.1083/jcb.106.3.761.

Wildy P, Stoker M. Multiplication of solitary HeLa cells. Nature. 1958;181(4620):1407-1408. https://doi.org/10.1038/1811407a0.

Shi ZR, Tsao D, Kim YS. Subcellular distribution, synthesis, and release of carcinoembryonic antigen in cultured human colon adenocarcinoma cell lines. Cancer Res. 1983;43(9):4045-4049.

Crook T, Wrede D, Vousden KH. p53 point mutation in HPV-negative human cervical carcinoma cell lines. Oncogene. 1991;6(5):873-875.

Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. Nucleic Acids Symp Ser. 1999;41:95-98.

Landry JJ, Pyl PT, Rausch T, Zichner T, Tekkedil MM, Stutz AM, et al. The genomic and transcriptomic landscape of a HeLa cell line. G3 (Bethesda). 2013;3(8):1213-1224. https://doi.org/10.1534/g3.113.005777.

DOI: https://doi.org/10.62954/a57b3j68 Revista Mexicana de Investigación Médica Número 5 Mayo-Octubre pp 66-75
Recepción: 28/05/2026
Aceptado: 02/09/2026
Publicado en línea: 07/09/2026

ARTÍCULO ORIGINAL

EXPRESIÓN DE CASPASA-3 EN EL OVARIO EN UN MODELO PRE-CLÍNICO DE SÍNDROME OVÁRICO METABÓLICO POLIENDÓCRINO (SOMP) Y SU MODULACIÓN CON EL EXTRACTO DE *BAUHINIA SP.*

CASPASE-3 EXPRESSION IN THE OVARY IN A PRECLINICAL MODEL OF POLYENDOCRINE METABOLIC OVARIAN SYNDROME (PMOS) AND ITS MODULATION BY BAUHINIA *SP. EXTRACT*

Daniela Baez-Mateos[a], Héctor A. Domínguez-Galeana[a], Mildred B. Lopez-Rodriguez[a], Ana J. Cota-Aguilar[a], Fabiola Dominguez[b], Erica Y. Plata-Gómez[a], Paola Andrew-Carmona[b], Juan C. Flores Alonso[a,b,c*]

[a]Laboratorio de Biología de la Reproducción, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México

[b] Laboratorio de Biotecnología de Productos Naturales, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México.

[c]Autor de correspondencia: Laboratorio de Biología de la Reproducción, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Kilometro 4.5 Carretera Federal Atlixco -Metepec, Código Postal 74360, Atlixco, Puebla, México.

Correo electrónico *juan.floresal@imss.gob.mx*

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome ovárico metabólico poliendócrino (SOMP) es una endocrinopatía de las más frecuentes, principal causante del trastorno de infertilidad por anovulación. Sin embargo, a la fecha no hay estudios que hayan mostrado el efecto endocrinológico del SOMP sobre marcadores de apoptosis en el ovario.

Objetivo: Analizar la expresión de caspasa-3 en el ovario de un modelo preclínico de SOMP y cómo puede ser modulada por la ingesta de diferentes concentraciones del extracto de *Bahuinia sp.*

Material y métodos: En ratones hembra, en etapa prepuber, se les indujo el SOMP por administración de dehidroepiandrosterona (DHEA) seguido por la administración vía oral del extracto de *Bauhinia sp.* Al final del tratamiento, los ratones fueron eutanasiados y en los ovarios se analizó la expresión de Caspasa-3 (Cas3) por inmunofluorescencia.

Resultados: Se observó que en el tejido ovárico de ratones con SOMP hay una elevada expresión de Cas3, pero la ingesta del extracto de *Bauhinia sp.* puede reducir su expresión, esto demuestra por primera vez que uno de los efectos del SOMP es la apoptosis en las células del ovario a través de la expresión *in situ* de Cas3.

Conclusiones: El SOMP induce apoptosis en el ovario y la ingesta de *Bauhinia sp.* tiene un efecto modulador en la expresión de Cas3.

Palabras clave: *Síndrome ovárico metabólico poliendócrino, Caspasa-3, Bahuinia sp., apoptosis, ovario.*

ABSTRACT

Introduction: Polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS) is one of the most frequent endocrinopathies and the leading cause of infertility due to anovulation. However, to date, no studies have shown the endocrinological effect of PMOS on apoptotic markers in the ovary.

Objective: To analyze the expression of caspase-3 in the ovary of a preclinical model of PMOS and how it can be modulated by the intake of different concentrations of *Bauhinia* sp. extract.

Material and methods: In prepubertal female mice, PMOS was induced by the administration of dehydroepiandrosterone (DHEA), followed by the oral administration of *Bauhinia* sp. extract. At the end of the treatment, the mice were euthanized, and caspase-3 (Cas3) expression in the ovaries was analyzed by immunofluorescence.

Results: It was observed that there is an elevated expression of Cas3 in the ovarian tissue of mice with POMS; however, the intake of *Bauhinia* sp. extract can reduce its expression. This demonstrates for the first time that one of the effects of PMOS is apoptosis in ovarian cells through the *in situ* expression of Cas3.

Conclusions: PMOS induces apoptosis in the ovary, and the intake of *Bauhinia* sp. has a modulating effect on Cas3 expression.

Keywords: *Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, Caspase-3, Bauhinia sp., apoptosis, ovary.*

Esta obra está bajo Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Ovárico Metabólico Poliendócrino (SOMP) es un trastorno endocrino-metabólico más frecuente en mujeres de edad reproductiva[1], con repercusiones a lo largo de la vida, desde la adolescencia hasta la postmenopausia. Afecta entre el 10% al 13% de la población a nivel mundial. En México se estima que más de 21% de mujeres presenta SOMP de acuerdo con datos revelados por el Instituto Nacional de Perinatología[2].

Hoy en día se sabe que se trata de una enfermedad con una etiología compleja y heterogénea, dando como resultado a todas sus manifestaciones clínicas, ultrasonográficas y de laboratorio[1], las cuales pueden ser de difícil manejo diagnóstico y terapéutico. Estudios por ultrasonido han demostrado que aproximadamente el 20% de mujeres jóvenes tienen ovarios poliquísticos, de las cuales entre el 25 y 70% presentan síntomas de infertilidad (74%), irregularidad menstrual (66%) o hirsutismo (48%). Además, la resistencia a la insulina exacerbada y los trastornos del metabolismo lipídico aumentan el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares[3].

Las manifestaciones clínicas iniciales de esta enfermedad son diversas y se establecen con frecuencia en etapa peripuberal. Las principales características clínicas del SOMP son: oligomenorrea/ amenorrea, infertilidad y/ o aborto en el primer trimestre, obesidad, hirsutismo caracterizado por vello grueso y oscuro asociado a características masculinas, acné, acantosis nigricans y alopecia con patrón en el vértice, la coronilla o de forma difusa[4].

Hay nuevos criterios diagnósticos desarrollados por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, de la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción y los criterios del consenso de Rotterdam, esto requiere dos de los siguientes: hiperandrogenismo clínico/bioquímico, disfunción ovulatoria y ovarios poliquísticos en la ecografía[5].

Histológicamente, hay una progresiva acumulación de líquido folicular y expansión del antro. En la medida que el folículo aumenta de tamaño, en la capa de células de la granulosa ocurre apoptosis y atresia[5]. Sin embargo, no hay datos de la expresión de marcadores apoptóticos *in situ*.

En la actualidad existen varios tratamientos para el SOMP, los cuales están enfocados principalmente al tratamiento de la infertilidad, así como la prevención y tratamiento de manifestaciones clínicas. Entre los principales tratamientos se encuentran: 1) la pérdida de peso, dieta y ejercicio, ya que la obesidad condiciona la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperandrogenemia, 2) los anticonceptivos orales combinados son el tratamiento farmacológico de primera línea para la irregularidad menstrual y el hiperandrogenismo, 3) los inhibidores de la aromatasa como el letrozol es el tratamiento farmacológico de primera línea preferido para la infertilidad, una segunda opción es el clomifeno, 4) la administración de metformina, la cual reduce la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina lo que mejora la función ovárica y la regularidad menstrual al inhibir la gluconeogénesis y reduce la síntesis de andrógenos, 5) la perforación laparoscópica de ovario puede disminuir la resistencia a medicamentos o mejorar la función ovárica, 6) la fertilización in vitro como tercera línea cuando otros tratamientos de inducción de ovulación hayan fracasado[5]. Sin embargo, estos tratamientos pueden tener reacciones adversas y la enfermedad reaparece fácilmente tras suspender el tratamiento, lo que conlleva a una escasa eficacia a largo plazo.

Cerca de 25% de los fármacos son de origen vegetal y 50% son de origen sintético pero relacionados a principios aislados de plantas medicinales. En diversos estudios se ha observado que las plantas del género Bauhinia son ampliamente utilizadas en forma de té u otras preparaciones fitoterapéuticas

para tratar principalmente infecciones, procesos dolorosos y diabetes. Muchos compuestos de interés medicinal han sido aislados de estas plantas, tales como lactonas, flavonoides, terpenoides, esteroides, triterpenos, taninos y quinonas[6]. A la fecha solo se han publicado estudios en los que se reportan efectos hipoglucemiantes de los extractos de las plantas del género Bauhinia, pero no hay estudios que reporten el uso de ninguno de los extractos de esta planta sobre el SOMP y sobre la expresión de marcadores apoptóticos. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la expresión de caspasa-3 (Cas3) en el ovario en un modelo preclínico de SOMP y su modulación con el extracto de *Bahuinia sp.*, así como su futuro potencial terapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo preclínico

Sesenta ratones hembra prepúberes (25 días posnatales), de la cepa CD-1, fueron obtenidos del bioterio del Centro de Investigación Biomédica de Oriente y fueron mantenidos en condiciones de bioterio estándar (22+3° C, 12 horas luz) y alimentadas *ad libitum* con Purina Rat Chow (Figura 1). Durante el desarrollo del experimento se midió el peso corporal de cada sujeto. Los sujetos de estudio fueron manejados bajo la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 "*Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio*". Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación en Salud del Centro Biomédica de Oriente del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de protocolo: R-2015-2102-5.

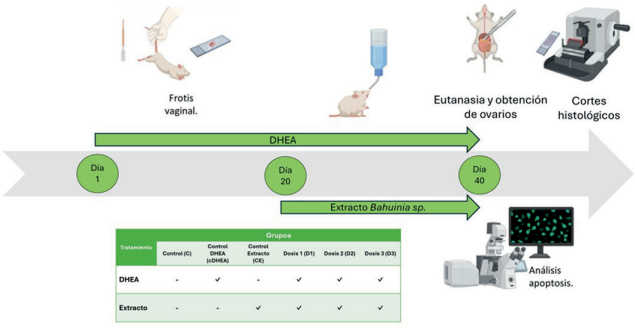


Figura 1. Diseño experimental para la inducción de SOMP y la evaluación del efecto del extracto de Bauhinia sp. sobre la expresión de capasa-3. Ratones hembra prepuberes recibieron DHEA (85 mg/kg/día) por 40 días. En el día 20 de tratamiento con DHEA, se inició la administración del extracto de *Bahuinia sp.* por 20 días (C y cDHEA= Vehiculo; CE y D2 =100mg/kg; D1=50mg/kg; D3=200mg/kg). Al terminar la administración del extracto, los sujetos se eutanasiaron y se obtuvieron los ovarios para evaluar por microscopia de fluorescencia la expresión de caspasa-3 en el ovario.

Inducción del síndrome ovárico metabólico poliendócrino

La inducción del SOMP fue de acuerdo con el método propuesto por Luchetti[7]. Brevemente, los ratones hembra fueron agrupados en seis grupos experimentales, de los cuales, los grupos Control DHEA (cDHEA), Dosis 1 (D1), Dosis 2 (D2) y Dosis 3 (D3), recibieron por 40 días, una dosis diaria de dehidroepiandrosterona (DHEA; 6 mg/kg peso corporal vía subcutánea). Los grupos Control (C) y Control Extracto (CE) solo recibieron vehículo (Figura 1). Durante el desarrollo experimental, diariamente se evaluaron el peso corporal y el estado del ciclo estral a través de frotis vaginal. La característica para identificar el desarrollo de SOMP en el modelo preclínico es cuando la duración de la etapa de estro se prolonga y se reduce el número de ciclos estrales[7]. Además, cada 5 días se evaluaron los niveles de glucosa a través del sistema Accu-chek Active (Roche) y se determinó de manera visual entre el rango de 10-600 mg/dL.

*Obtención del extracto acuoso de **Bauhinia sp.** y administración en el modelo preclínico*

Las hojas de *Bauhinia sp.* fueron recolectadas de la región del valle de Atlixco, Pue., donde se ha reportado la presencia de esta planta. Las hojas de las plantas colectadas fueron trasladadas al Laboratorio de Biotecnología de Productos Naturales del CIBIOR donde se llevó a cabo la obtención del extracto acuoso a través de extracción sólido-líquido mediante Soxhlet, posteriormente, el material obtenido fue sometido a liofilización. El extracto liofilizado fue disuelto en agua bidestilada antes de ser administrado por vía oral.

A partir del día 20 de tratamiento con DHEA, a los sujetos de los grupos D1, D2 y D3 se les administró el extracto, durante 20 días por vía oral, una dosis diaria de 50 mg, 100 mg y 200 mg/Kg peso corporal, respectivamente. En estos grupos, la administración DHEA se mantuvo durante el tratamiento con el extracto. Los sujetos del grupo CE solo recibieron el extracto a una dosis diaria de 100 mg/Kg peso corporal durante 20 días. Los grupos C y cDHEA solo recibieron el vehículo (Figura 1).

Obtención de ovarios y análisis de la expresión de caspasa-3 (Cas3)

Al finalizar el tratamiento con el extracto de *Bauhinia sp.* los sujetos fueron eutanasiados por dislocación cervical y los ovarios recuperados se incluyeron en formol amortiguado al 10% por 24 hrs (Figura 1). Posteriormente, los tejidos fueron incluidos en parafina y cortes de 4.0 μm de espesor fueron montados en portaobjetos. Los tejidos fueron rehidratados en cambios decrecientes de etanol y finalmente en amortiguador de fosfatos. Después, cada laminilla fue incubada con el anticuerpo anti-caspase-3 (AB184787, Abcam) y posteriormente se incubaron con el anticuerpo secundario Goat pAB to Rabbit IgG Alexa Fluor 594 (AB150080, Abcam). De manera inmediata, los tejidos fueron incubados por 10 minutos con Hoescht 33342 para visualizar los núcleos celulares. Después, las laminillas fueron cubiertas con cubreobjetos y selladas con esmalte para evitar la deshidratación. Cada uno de los portaobjetos fue observado por fluorescencia en un microscopio AxioObserver V.2 equipado con sistema de iluminación estructurada Apotome 2 (Carl Zeiss, Alemania). Se tomaron cuatro microfotografías de 4 cada ovario de cada sujeto de estudio.

Análisis de imágenes y cuantificación de la expresión de Cas3

Cada una de las microfotografías capturadas, fue analizada utilizando el sistema Zen Black (Carl Zeiss, Alemania). En cada imagen se midió el nivel de fluorescencia correspondiente a la detección de Cas3 y los valores se expresaron en unidades relativas de fluorescencia (RFU). Se obtuvo el promedio de expresión de Cas3 en cada grupo y se hizo análisis estadístico t-student para comparación entre grupos experimentales y análisis de varianza. Se tomaron con diferencias significativas cuando los valores fueron $p<0.05$.

RESULTADOS

Efecto del extracto de Bauhinia sp. sobre el peso corporal, glucosa y ciclo estral.

Después de la inducción del SOMP por la administración de DHEA y seguido del tratamiento con el extracto de *Bauhinia sp.*, los sujetos de los grupos CE, D1, D2 y D3, mostraron una reducción significativa en el peso corporal con respecto al grupo C (Tabla I). Sin embargo, no se mostraron alteraciones significativas en los niveles de glucosa.

Tabla I. Efecto del extracto de Bauhinia sp.
sobre el peso corporal y glucosa en el modelo murino de SOMP

Grupo	Peso corporal [gr] (media ± SE)	Glucosa [mg/dL] (media ± SE)
Control (C)	27.411 ± 0.933	99.381 ± 7.000
Control DHEA (cDHEA)	25.295 ± 0.486	98.333 ± 2.596
Control Extracto (CE;100mg/Kg)	23.580 ± 0.838*	103.152 ± 5.691
Dosis 1 (D1; 50 mg/Kg)	24.210 ± 0.706*	109.292 ± 4.415
Dosis 2 (D2; 100 mg/Kg)	24.296 ± 1.035*	94.208 ± 5.259
Dosis 3 /D3; 200 mg/Kg)	25.036 ± 0.824	100.500 ± 2.825

En el modelo murino, el SOMP se caracteriza por incremento en la duración en la etapa de estro y una reducción en el número de ciclos estrales. En este trabajo observamos en el grupo cDHEA, una reducción significativa en el número de ciclos estrales (3.0 ±0.75) en comparación a las hembras del grupo C (7.0±0.75; p<0.05). Sin embargo, la ingesta del extracto de *Bauhinia sp.*, pudo revertir parcialmente el número de ciclos estrales en los grupos D1 y D2 (5.0±0.8 para ambos grupos) y revirtió totalmente en el grupo D3 (7.0±0.8).

Efecto del extracto de Bauhinia sp. sobre la expresión de caspasa-3 en el ovario del modelo murino de SOMP.

Al final de la administración con DHEA y el extracto de *Bauhinia sp.* las hembras fueron eutanasiadas y los ovarios fueron recuperados para evaluar la expresión de Cas3 a través de inmunofluorescencia. Se pudo detectar Cas3 en todos los grupos experimentales con mayor expresión en las células del tejido estromal del ovario, las cuales fueron identificadas por la presencia de un núcleo de morfología ovalada con cromatina condensada. No obstante, se observó una variación en la expresión de Cas3 en las células de la granulosa, que se pueden identificar por la morfología del núcleo de forma redonda, con cromatina laxa, central y presencia evidentes de nucleolos[8]. En el grupo que CE se observó un incremento la expresión de Cas3 en las células de la granulosa, sin embargo, en los grupos con D1, D2 y D3 se reduce de manera significativa (Figura 2, Figura 3).

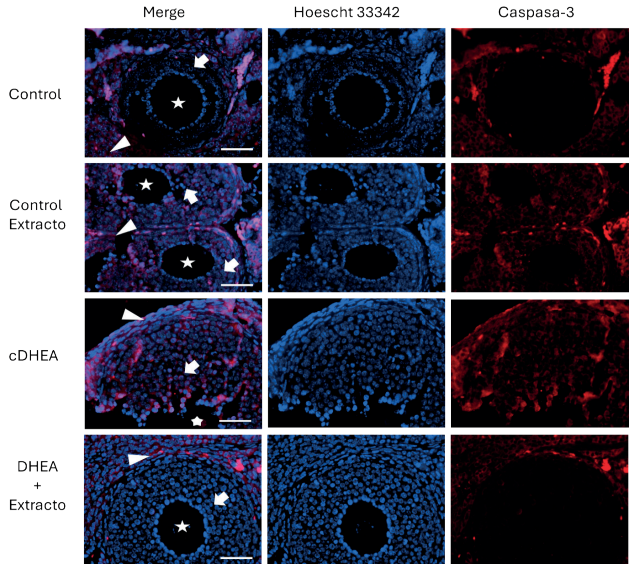


Figura 2. Efecto del extracto de Bauhinia sp. sobre la expresión de Cas3 en los folículos ováricos del modelo de SOMP. Se pueden observar ovocitos (estrella) y la expresión de Cas3 en las células estromales (puntas de flecha), y en las células de la granulosa (flechas). Barra = 40 mm.

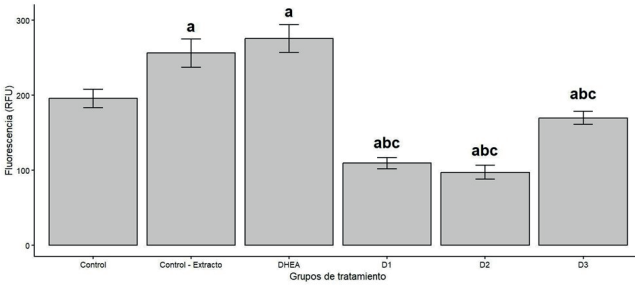


Figura 3. Efecto del extracto de *Bauhinia sp.* sobre la expresión de Cas3 en el ovario del modelo preclínico de SOMP. [a]p<0.05 vs. Control; [b]p<0.05 vs. DHEA; [c]p<0.05 vs. Control extracto.

Cuantitativamente, se pudo observar que la inducción del SOMP, a través de la administración de DHEA, puede incrementar significativamente la expresión de Cas3 (275.5±18.78 RFU), así mismo, la ingesta del extracto de *Bauhinia sp.*, en el grupo CE, también incrementa la expresión de Cas3 (256.23±18.76 RFU) en comparación con el grupo C (195.73±12.18 RFU; Gráfica 1).

Sin embargo, la administración del extracto de *Bauhinia sp.* a los grupos que se les indujo SOMP, redujo significativamente la expresión de Cas3, siendo mucho mayor en los grupos D1 y D2 (109±18.40 RFU y 97.22±9.19 RFU, respectivamente). En el grupo D3, también se observó una reducción en la expresión de Cas3, sin embargo, no fue tan marcada como los grupos D1 y D2 (Gráfica I).

DISCUSIÓN

Aunque el mecanismo molecular subyacente a la patogenia del SOMP sigue siendo en gran medida incierto, se ha demostrado que hay un aumento en el estrés oxidativo y una disminución de la capacidad antioxidante en mujeres con el SOMP [9]. Así mismo, estudios han indicado una conexión entre la fisiopatología del SOMP y la apoptosis. Utilizando un modelo preclínico de SOMP, inducido por la administración de DHEA, Bast et al, descubrieron que las células de la granulosa tenían una mayor proporción de la proteína Bax durante la etapa del folículo antral que las del grupo control, lo que indica un aumento en la actividad apoptótica[10].

La apoptosis es un proceso altamente complejo que involucra una serie de señalizaciones y es crucial para eliminar folículos dañados o que son inmaduros. Por otra parte, si no hay fertilización, la apoptosis favorece la luteolisis y reduce la producción de progesterona. En este caso el cuerpo lúteo, en ausencia de gonadotropina coriónica humana (hCG), provoca su involución a través de apoptosis por la formación del complejo Fas/FasL, lo que induce la activación de caspasa-3 (Cas3) y alterando el equilibrio de la expresión de Bcl-2/Bax[11]. Las caspasas, sintetizadas como proenzimas inactivas, requieren activación en cascada para ejercer su función apoptótica. Este proceso se desarrolla por dos vías principales: la via extrínseca (a través de receptores de muerte), en donde la formación del complejo Fas/FasL induce la formación del complejo de señalización inductor de muerte (DISC) lo que favorece a la molécula adaptadora FADD para reclutar procaspasa-8 (pCas8) y cuya activación, desencadena la cascada proteolítica que culmina en la activación de Cas3, ejecutora de la apoptosis. Asi mismo, la via intrínseca (mitocondrial), que es activada por estímulos intracelulares como el daño genómico, promueven la acción de Bax sobre la membrana mitocondrial, liberando citocromo-c. Este se asocia con APAF-1 y procaspasa-9 (pCas) para formar el apoptosoma, que activa Cas3. Ambas vías convergen en la activación de Cas3, punto final común de la apoptosis, con Cas8 modulando la vía mitocondrial mediante la escisión de Bid[12]

En el SOMP, una de las vías de señalización relacionadas es la de PI3K/AKT/mTOR, la cual controla el crecimiento y la apoptosis de células de granulosa (CG) en condiciones normales, sin embargo, en personas con SOMP está relacionada con la formación y atresia folicular[13]. La proteína quinasa B (AKT) inhibe la apoptosis fosforilando proteínas proapoptóticas como BAD, lo que impide su interacción con Bcl-2/Bcl-XL, y bloqueando la actividad de factores de transcripción FOXO que inducen la expresión de FASL y BIM. A través de la vía PI3K/AKT, se favorece la expresión de proteínas antiapoptóticas (BCL-2, BCL-XL, MCL-1), suprimiendo la activación de Cas9 y Cas3 en células de la granulosa[14]

Por otra parte, hiperinsulinemia es un factor que contribuye en la fisiopatología del SOMP, ya que la insulina activa directamente la vía PI3K, autofosforila el receptor a PI-3,4-difosfato y cuando el receptor de insulina se activa, su unión al sustrato de receptor a insulina (IRS), promueve su unión a PI3K, ejerciendo su efecto. En el SOMP, la resistencia a la insulina (IR) y el estrés oxidativo (OS) tienen un efecto directo al disminuir la expresión de PI3K/AKT, activando las vías de señalización de apoptosis en las células de la granulosa debido a la expresión alta de FOXO1, BAX, Cas9 y Cas3 y la expresión disminuida de PI3K, AKT y BCL-2. Por lo tanto, en pacientes con SOMP, la resistencia a la insulina y los altos niveles de estrés oxidativo pueden generar una disfunción en la membrana mitocondrial favoreciendo la apertura de los poros de transición de permeabilidad (MTPT) en la membrana externa de la mitocondria, lo cual provoca la liberación de factores proapoptóticos como citocromo C para formar un complejo de unión a APAF-1 y Cas9. A su vez las caspasas-9 activa directamente a caspasas efectoras como es la Cas3, la cual causa la apoptosis en las CG[14].

En este trabajo analizamos la expresión de la Cas3 en el ovario de ratones con SOMP inducido por DHEA y como puede ser afectada por la administración de diferentes concentraciones del extracto de *Bahuinia sp.* Observamos que la administración del extracto de *Bauhinia sp*. en los sujetos tratados con DHEA provocó una reducción en la expresión de Cas3. Dada la vía de señalización de apoptosis en SOMP, se sugiere que el extracto de *Bauhinia sp.* tiene un efecto directo al sensibilizar receptores de insulina para activar la vía de señalización PI3K/AKT en células de la granulosa con el fin de regular los procesos apoptóticos, aumentando proteínas antiapoptóticas y facilitando el crecimiento de dichas células.

El SOMP es una endocrinopatía muy compleja y heterogénea haciendo que los tratamientos actuales no tengan resultados eficaces. Las plantas del género Bauhinia, que pertenecen a la familia Fabaceae, son utilizadas en la etnobotánica gracias a que cuenta con propiedades nutracéuticas que pueden funcionar como un fármaco, se han realizado estudios donde se ha empleado el uso de *Bauhinia sp.* para tratar distintas patologías como diabetes, nefropatía, cardiopatía diabética, obesidad, hiperglucemia y cáncer, en los cuales, los resultados han sido favorables demostrando su potencial farmacológico[15]. Diversos trabajos sugieren que el flavonoide Quercetina, reportada su presencia en la plantas del género Bauhinia[15], puede tener un efecto antioxidante en las células de granulosa, neutralizando el estrés oxidativo de la células, elevando niveles de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 e inhibiendo la activación de factores proapoptóticos como citocromo-c y Cas3.

En nuestro estudio se utilizó el extracto de *Bauhinia sp.* y observamos que la ingesta en los sujetos con SOMP, disminuyó el peso corporal y reguló la expresión de Cas3 en el ovario. Estos hallazgos muestran el potencial uso terapéutico de las propiedades bioactivas de esta planta para incrementar el porcentaje de fertilidad y pérdida de grasa en pacientes con SOMP[16].

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran por primera vez la expresión de Caspasa-3 en las células de la granulosa de un modelo preclínico de SOMP inducido por DHEA, lo que sugiere a la apoptosis como un factor que puede estar participando en la patogenia de este síndrome. Además, la expresión de Caspasa-3 puede ser regulada por la ingesta del extracto de *Bahuinia sp.* lo que puede favorecer el desarrollo y crecimiento de ovocitos sanos. Estos hallazgos, sumados a la reducción significativa del peso corporal en el mismo modelo, sugieren que el extracto de *Bahuinia sp* actúa de manera integral sobre los componentes reproductivos y metabólicos del SOMP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Responsabilidades Éticas

Los sujetos de estudio fueron manejados bajo la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial

Los autores de declaran que para la elaboración del manuscrito, se hizo uso de la plataforma Gemini para la gestión de las referencias bibliográficas.

Contribuciones de los autores (CRediT)

Daniela Baez-Mateos: Investigación, Metodología, Redacción – borrador original; Héctor A. Domínguez-Galeana: Investigación, Metodología, Redacción – borrador original; Mildred B. López-

Rodríguez: Investigación, Metodología, Redacción – borrador original; Ana J. Cota-Aguilar: Metodología; Fabiola Dominguez: Investigación, Metodología, Recursos, Supervisión, Administración de Proyecto; Erica Y. Plata-Gómez: Metodología; Paola Andrew-Carmona: Metodología; Juan C. Flores-Alonso: Conceptualización, Investigación, Recursos, Administración de proyecto, Supervisión, Redacción – Revisión y edición.

REFERENCIAS

1. Pérez Rojas José Miguel, Maroto Fernandez Karen Eudolia. Síndrome de Ovarios Poliquísticos. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2018 Mar [cited 2026 Sep 04] ; 35(1): 94-101. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152018000100094&lng=en.
2. Secretaría de Salud. Síndrome de ovario poliquístico, común entre las mujeres mexicanas. Gobierno de México; 2026 [citado 2026 abr]. Disponible en: gob.mx
3. He H, Ning P, Chen X, Lin J. Knockdown of miR-21-5P targets and regulates PDCD4-induced apoptosis in ovarian granulosa cells and ameliorates in sulin resistance in polycystic ovary syndrom. PLoS One. 2026 Mar 6;21(3):e0343735. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0343735. PMID: 41790840; PMCID: PMC12965681.Shukla A, Rasquin LI, Anastasopoulou C . Polycystic Ovarian Syndrome. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 2026 abr]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/
4. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2023 Aug 2;189(2):G43-G64. doi: https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096. PMID: 37580861.
5. Silva KL da, Cechinel Filho V. Plantas do gênero Bauhinia: composição química e potencial farmacológico. Quim Nova. 2002;25(3):449-454. doi: https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000300018.
6. Luchetti CG, Solano ME, Sander V, Arcos ML, Gonzalez C, Di Girolamo G, Chiocchio S, Cremaschi G, Motta AB. Effects of dehydroepiandrosterone on ovarian cystogenesis and immune function. J Reprod Immunol. 2004 Dec;64(1-2):59-74. doi: https://doi.org/10.1016/j.jri.2004.04.002. PMID: 15596227.
7. Jiang W, Sun W, Peng Y, Xu H, Fan H, Jin X, Xiao Y, Wang Y, Yang P, Shu W, Li J. Single-cell RNA sequencing reveals the intercellular crosstalk and the regulatory landscape of stromal cells during the whole life of the mouse ovary. Life Med. 2024 Dec 28;3(6):lnae041. doi: https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnae041. PMID: 39872151
8. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. Clin Chim Acta. 2020 Mar;502:214-221. doi: https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733195.
9. Yang LK, Ma WJ, Wang X, Chen HR, Jiang YN, Sun H. Apoptosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms and therapeutic implications. Life Sci. 2025 Feb 15;363:123394. doi: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123394. Epub 2025 Jan 12. PMID: 39809382.
10. Solano-Gálvez SG, Abadi-Chiriti J, Gutiérrez-Velez L, Rodríguez-Puente E, Konstat-Korzenny E, Álvarez-Hernández DA, Franyuti-Kelly G, Gutiérrez-Kobeh L, Vázquez-López R. Apoptosis: Activation and Inhibition in Health and Disease. Med Sci (Basel). 2018 Jul 4;6(3):54. doi: https://doi.org/10.3390/medsci6030054. PMID: 29973578; PMCID: PMC6163961.
11. Han S, Wei Y, Wei Y, Zhao X, Chen Y, Cui C, Zhang Y, Yin H. Mechanisms of programmed cell death in livestock follicular development and atresia: a review. J Anim Sci Biotechnol. 2025 Aug 3;16(1):109. doi: https://doi.org/10.1186/s40104-025-01241-6. PMID: 40753401; PMCID: PMC12318409.
12. Meresman Gabriela. Relevancia de la apoptosis en la reproducción femenina. Invest. clín [Internet]. 2011 Set [citado 2026 Set 04] ; 52(3): 274-290. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332011000300009&lng=pt.
13. Tong C, Wu Y, Zhang L, Yu Y. Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: Association with PI3K signaling pathway. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 16;13:1091147. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1091147. PMID: 36589825; PMCID: PMC9800521.
14. Laddha AP, Garud MS, Kulkarni YA. Neuroprotective effect of Bauhinia variegata Linn. leaf extracts in streptozotocin induced diabetes in Sprague Dawley rats. J Diabetes Metab Disord. 2021 Oct 12;20(2):1639-1645. doi: https://doi.org/10.1007/s40200-021-00915-y. PMID: 34900815; PMCID: PMC8630341.
15. Sharma A, Chandel V, Roy S. Exploring the bioactive properties and diverse uses of Bauhinia variegata: a comprehensive review. Discov Plants. 2025;2:86. https://doi.org/10.1007/s44372-025-00167-7

REVISTA MEXICANA DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

N. V

REVISTA MEXICANA DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

N. V